Aus der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Niethammer
der Kinderklinik der Universität Tübingen

LEUKÄMIE IM KINDESALTER

Eine klinisch-statistische Übersicht des
Erkrankungszeitraums 1950 - 1979 an der
Universitätskinderklinik Tübingen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ursula Rusche, geb. Böttcher
aus Bad Salzuflen
1983

UNIV.
LONDON
COLL.

Aus der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Niethammer
der Kinderklinik der Universität Tübingen

LEUKÄMIE IM KINDESALTER

Eine klinisch-statistische Übersicht des
Erkrankungszeitraums 1950 - 1979 an der
Universitätskinderklinik Tübingen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ursula Rusche, geb. Böttcher
aus Bad Salzuflen
1983

Dekan: Prof. Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Niethammer
2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. P. Ostendorf

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
Patientengut und Methodik	2
Definitionen	4
I. EINTEILUNG NACH FORMEN UND HÄUFIGKEIT	8
II. VERHÄLTNIS DER GESAMTAUFNAHMEN ZU LEUKÄMIE-NEUERKRANKUNGEN PRO JAHR	10
III. EINZUGSGEBIET	12
IV. FRAGEN ZUR ÄTIOLOGIE	
A Familienanamnese	
1. Alter der Mutter bei Geburt des Kindes	15
2. Beruf des Vaters	16
3. Häufigkeit onkologischer Erkrankungen in der Familie	17
B Eigene Anamnese	
1. Kongenitale Erkrankungen	18
2. Zwillinge	19
3. Infektionen vor kürzerer Zeit	20
4. Zusammenfassung	21
V. STATISTISCHE DATEN BEI DIAGNOSESTELLUNG	
1. Geschlechterverteilung	22
2. Erkrankungsalter und Geschlechterverteilung	23
3. Geburtenreihenfolge	24
4. Abhängigkeit der Diagnosestellung von der Jahreszeit	25
5. Symptome, die zur Diagnose führten	
a) Akute Leukämien : anamnestische Angaben	26
: klinische Befunde	28
: Organvergrößerungen (ALL + AML)	30
: Organvergrößerungen (AML)	31
b) Chron. Leukämie : anamnestische Angaben	32
: klinische Befunde	33

Seite

6. Zeitraum: Erstsymptom bis Diagnosestellung 34
7. Fehldiagnosen und Verdachtsdiagnosen 36
8. Blutbild bei Therapiebeginn
a) Leukozyten bei ALL 37
b) Leukozyten bei AML 38
c) Thrombozyten 39
9. Blasten im Differentialblutbild bei Diagnose 40

VI. THERAPIE 41
1. 1950 - 1954 42
2. 1952 - 1955 43
3. 1957 - 1968 44
4. 1957 - 1968 44
5. Pinkel-Schema 46
6. BFM-Protokoll (Berlin-Frankfurt-Münster nach Riehm) 50
7. Spontanremissionen 52

VII. REZIDIVE
1. Pinkel - Schema:ALL 53
2. BFM-Protokoll:ALL 54

VIII. KOMPLIKATIONEN
1. Pinkel-Schema 55
2. BFM-Protokoll 56
3. Übrige Behandlungen 57
4. Zweitmalignome 58

IX. TODESURSACHEN
1. Sektionen 59

X. ÜBERSICHT ÜBER DIE BEHANDELTEN PATIENTEN 61

DISKUSSION 63

ZUSAMMENFASSUNG 66

LITERATURVERZEICHNIS 71

EINLEITUNG

In der Bundesrepublik erkranken jährlich ca. 1300 Kinder an bösartigen Neubildungen, davon entfallen auf Leukämieneuerkrankungen ca. 650 Patienten. Die Leukämie ist nach den Unfällen die häufigste Todesursache bei Kindern unter 15 Jahren.

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit den Angaben von 220 Krankenblättern von Kindern mit Leukämie, die an der Universitätskinderklinik Tübingen von 1950 - 1979 behandelt worden sind. Probleme der Ätiologie der Erkrankung werden untersucht und mit Ergebnissen der Literatur verglichen. Anamnestische Angaben und klinische Befunde werden gegenübergestellt und diskutiert. Einen weiteren wichtigen Raum nimmt die Darstellung der unterschiedlichen Therapie, die zum Einsatz kam, ein und die sich daraus ergebende Lebenserwartung. In dem Zeitraum, mit dem sich diese Arbeit befaßt, sind entscheidende Entwicklungsschritte bei der Behandlung der Leukämie bei Kindern verwirklicht worden. Die Lebenserwartung der kleinen Patienten mit dieser schweren Erkrankung lag vor 30 Jahren bei wenigen Monaten. Dank der heutigen spezifischen und intensiven Therapie kann bei einem Teil der Patienten von Heilung gesprochen werden, eine Rezidivfreiheit ist bei 70 % zu erwarten. Die Aspekte der Therapienebenwirkungen werden ebenso wie die Todesursachen in chronologischer Reihenfolge erörtert. Diese Problematik ist heute bedeutungsvoll geworden und wird in einem Schlußteil besprochen.

Diese Arbeit soll letztlich einen Überblick über den heutigen Stand der klinischen Behandlung der kindlichen Leukämie geben und anhand einer Untersuchung aus 30 Behandlungsjahren die jetzigen verbesserten Lebenserwartungen für diese Kinder aufzeigen.

UNIV. KIEL

Patientengut und Methodik

Von 1950 - 1979 einschließlich wurden in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen 241 Patienten bis zum Alter von 15 Jahren mit der Diagnose Leukämie stationär aufgenommen und behandelt. Das bedeutet, daß im Mittel - in einem Zeitraum von 30 Jahren - 8 Patienten pro Jahr behandelt wurden. Bei 7 weiteren Patienten konnte die Verdachtsdiagnose Leukämie nicht bestätigt werden, die Kinder litten an einer anderen Erkrankung.

Von den 241 Patienten sind 11 ausschließlich zur prophylaktischen Bestrahlung des Zentralnervensystems aufgenommen worden. 10 Krankenblätter konnten bei der Ausarbeitung nicht berücksichtigt werden:
3 Krankenblätter aus den Jahren 1956 und 1966, die in der Kinderklinik - und 7 Akten aus den Jahren 1950-1963, die im Archiv der Universitätsbibliothek nicht auffindbar bzw. verlorengegangen sind.

Für diese Arbeit wurden also 220 Krankenakten ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum reicht vom 1.1.1950 bis 30.6.1980.

Von den betreffenden Patienten wurden folgende Angaben aus den Krankenakten herausgesucht und auf Karteikarten vermerkt:

Name, Adresse
Alter
Geschlecht
Staatsangehörigkeit
Datum der Diagnose
Ort der Diagnosestellung
Infektionen vor kürzerer Zeit
Tonsillektomien
Zeitraum: Erstsymptom bis Diagnosestellung

Blutbild bei Therapiebeginn:
Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten
Differentialblutbild
Leukämie des Zentralnervensystems
Tumorbefall anderer Organe
Hodenbefall bei Knaben
Symptome, die zur Diagnose führten
Klinische Symptome bei Diagnosestellung
Therapie
Rezidive
Datum des Todes
Sektionen
Todesursache
Beruf des Vaters, der Mutter
Alter der Mutter bei Geburt des Kindes
Stellung in der Geschwisterreihe
Onkologische Erkrankungen in der Familie
Kongenitale Erkrankungen

Zur Vervollständigung der Angaben sind außerdem 54 Standesämter angeschrieben worden.

Der Anteil der ausländischen Kinder liegt mit 18 bei 8,2 %.

Davon:	Türken	6 Patienten
	Italiener	2 Patienten
	Franzosen	2 Patienten
	Staatenlose	2 Patienten
	Jugoslawe	je 1 Patient
	Grieche	
	Araber	
	Südafrikaner	
	Rumäne	
	Pole	

Definitionen

Unter Leukämie versteht man eine Erkrankung der Haematopoese mit Störung der quantitativen und qualitativen Regulations- und Reifungsmechanismen. (KLEIHAUER et al)

Der von Virchow 1845 geprägte Begriff Leukämie ist im Laufe der Jahre vielfältigen Differenzierungen unterworfen worden. In der Literatur findet man bis heute Unsicherheit in der Systematik, wenn von Leukämie gesprochen wird. Die Klassifizierung erfolgte aufgrund mannigfaltiger Variationen der Zellen oft willkürlich (BEGEMANN, 1975). Eine Einteilung wird jedoch heute nach zellmorphologischen, zytochemischen und immunologischen Kriterien vorgenommen.

Die ursprüngliche Kennzeichnung der Leukämie, die "Weißblütigkeit", muß nicht notwendig vorhanden sein. Die Anzahl der Leukozyten, ebenso wie das Differentialblutbild, können völlig unauffällig sein. Man spricht in diesem Fall von einer aleukämischen Form. Es genügt deshalb auch nicht, die Diagnose allein anhand des Blutbildes zu stellen, es muß zur Diagnosesicherung in jedem Fall ein Knochenmarkausstrich mitbeurteilt werden.

Es werden die akuten = unreifzelligen von den chronischen = reifzelligen und die lymphatischen von den myeloischen Leukämien unterschieden.

Die akute lymphatische Leukämie kommt am häufigsten im Kindesalter vor. Diese Form läßt sich therapeutisch auch am günstigsten beeinflussen. Weiterhin sind die akute myeloische Leukämie und - wenn auch seltener - die chronisch myeloische Leukämie in der Kinderheilkunde von Bedeutung.

Form	Akute myeloische Leukämie (AML)			Akute Erythro-leukämie (AEL)	Akute lymphatische Leukämie (ALL)	
Typ	myeloblastär	promyelo-zytär	myelomono-zytär	(myelo)-erythroblastär	lympho-blastär	undifferen-zierte Form
Kern/Plasma-Verhältnis	mittel	niedrig	niedrig	mittel	hoch	hoch
Granula	(+)	++	+	keine	keine	keine
Auer-Stäbchen	(+)	+	eventuell	keine	keine	keine
Kern	± rund	rund bis gebuchtet	gebuchtet	rund, z. T. mehrkernig	rund	rund
Nukleolen	mehrere	mehrere	keine	mehrere	1–2	1–4
Peroxidase/Sudan-B	5% +	++	(+)	negativ	negativ	negativ
PAS: diffus	0 bis ++	0 bis ++	+	+++ (einzelne)	negativ	negativ
granulär	(+)	(+)	(+) bis +	(+)	+ bis ++	0 bis +
Naphthol-AS-acetat-Esterase	(+)	+	++	negativ	(+)	negativ
-NaF-hemmbar	nicht	nicht	stark	–	nicht	–

Tabelle 1: Einteilung der akuten Leukämien nach zytologischen und zytochemischen Kriterien (nach BUCHER)

Akute lymphatische Leukämie: ALL

(Synonyme: akute Leukose, unreifzellige Leukose, Lymphoblasten- bzw. Paralymphoblastenleukämie, Stammzellenleukämie). Die Zellen sind undifferenziert und peroxydase- und esterase-negativ. Sie zeigen häufig eine deutlich positive PAS-Reaktion, die grobgranulär ist (PAS-Typ). Mit immunologischen Methoden werden heute Unterformen unterschieden, je nachdem ob sich T- oder B-Zellmarker nachweisen lassen. Diesen beiden Formen steht die größte Gruppe, die O-ALL, gegenüber. Ein weiteres zytochemisches Merkmal ist die saure Phosphatase, die in paranukleär grobscholligen Anfärbungen nur bei der Leukämie aus der Gruppe der ALL positiv ist, (wobei es sich in der überwiegenden Zahl um T-Zelleukämien handelt.)

Akute myeloische Leukämien (AML):

Unter dieser Bezeichnung werden heute folgende Formen akuter Leukämien zusammengefaßt:

I. Akute myeloblastäre Leukämie: AML

(Synonyme: akute Myelose, akute Myeloblasten- bzw. Paramyeloblastenleukämie, Mikroparamyeloblastenleukämie) Auerstäbchen können bis in 30 % vorhanden sein, die Peroxydasefärbung ist in bis zu 65 % positiv. Die PAS-Reaktion kann nur schwach diffus positiv sein. Bis in zu 25 % kann die Esterase-Reaktion ebenfalls positiv sein. (Akute myelomonozytäre Leukämie, AMMOL).

II. Akute promyelozytäre Leukämie

Auer-Stäbchen sind vorhanden, ebenfalls Granula. Die Peroxydase- und Esterase-Reaktionen sind positiv.

III. Akute Monozytenleukämie: (AMOL)

Sie wird zu den myeloischen Leukämien gezählt und unterscheidet sich von diesen durch eine stärkere Esterase-Reaktion, die in jedem Fall fehlenden Auerstäbchen und meist auch fehlender Peroxydasereaktion von dieser.

IV. Die akute erythroblastäre Leukämie ist dadurch charakterisiert, daß im peripheren Blutbild neben den Myeloblasten auch kernhaltige rote Vorstufen in größerer Zahl auftreten. (BEGEMANN, 1977) Ihre Definition ist oft schwierig.

Chronische myeloische Leukämie: CML

(Synonyme: reifzellige Leukämie, chronische Myelose). Bei der CML ist die Granulopoese stark vermehrt, was zu einer Leukozytose und pathologischen Linksverschiebung führt. Die alkalische Leukozytenphosphatase ist im Knochenmark stark erniedrigt oder fehlt. Vitamin B 12 ist im Serum erhöht. Charakteristisch für die CML ist auch eine Chromosomenaberration: das Philadelphia-Chromosom (Ph_1). Die Bezeichnung des Chromosoms stammt von TOUGH und Mitarbeitern. Mit diesem Merkmal läßt sich der adulte Typ (Phi) vom juvenilen Typ unterscheiden. (NOWELL und HUNGERFORD).

Mit Hilfe zytogenetischer Methoden lassen sich auch bei den akuten Leukämien in 55,4 % chromosomale Abweichungen feststellen, z.B. Aneuploidie, Polyploidie usw. (KIOSSOGLOU und Mitarbeiter). Es ist aber bisher keine konstante Fehlbildung der Chromosomen gefunden worden, die von diagnostischer Bedeutung sein könnte.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) kommt im Kindesalter nicht vor.

I. EINTEILUNG NACH FORMEN UND HÄUFIGKEIT

Zeitraum: 1950 - 1979

Für diesen Zeitraum ergab sich für N = 220 Patienten folgende Einteilung:

ALL	69,5 %	(153)
AML	26,3 %	(58)
CML	4,3 %	(9)

Davon sind bei den akuten lymphatischen Leukämien drei ALL mit Tumor, fünf ALL als Transformation eines Lymphoms und eine ALL, die von der Leber und der Milz ausgeht, mit enthalten. Bei den akuten myeloischen Leukämien sind fünf seltenere Formen enthalten: drei monozytäre Leukämien und zwei erythrozytäre Leukämien.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen von KLEIHAUER et al. durchaus überein. FRAUMENI et al (1971), die den Erkrankungszeitraum 1947 - 1965 der akuten Leukämien untersucht haben, kommen zu folgendem Ergebnis: 68,5 % lymphatische bzw. undifferenzierte Leukämien, 23,8 % myolozytäre und 7,8 % monozytäre Leukämien.

Wenn man in der Tübinger Kinderklinik nur den Zeitraum 1959 - 1979 betrachtet, kommt man bei N = 185 Patienten zu nachstehendem Resultat:

ALL	81,1 %	(150)
AML	15,7 %	(29)
CML	3,3 %	(6)

Diese Diskrepanz ergibt aber keine Abweichung von Ergebnissen in der Literatur, sondern liegt im Bereich der prozentualen Streuung. So ist in einer Übersicht von LAMPERT (1980a) das Verhältnis der einzelnen Leukämieformen zueinander ähnlich.

Wie schon eingangs erwähnt wurde, bereitete die Zuordnung ohne spezifische Kenntnisse über Morphologie und Cytochemie erhebliche Schwierigkeiten. Aus der Abb. 8 ist ersichtlich, daß bis 1958 in der Kinderklinik in Tübingen hauptsächlich akute myeloische Leukämien diagnostiziert wurden. Dies deutet darauf hin, daß Einteilungen neueren Datums genauere Aussagen treffen. Die exakte Klassifizierung ist von großer Bedeutung bei dem effektiven Einsatz der Therapie und der Prognose (LEVIN et al.), da sich die Überlebenszeit bei Kindern mit akuter Leukämie in den letzten Jahren sehr stark verlängert hat.

Die angeborene Leukämie - nach KLEIHAUER bis 1975 etwa 100 gesicherte Fälle - kommt in dieser Studie nicht vor. Das jüngste Kind war bei Diagnosestellung zwei Monate alt.

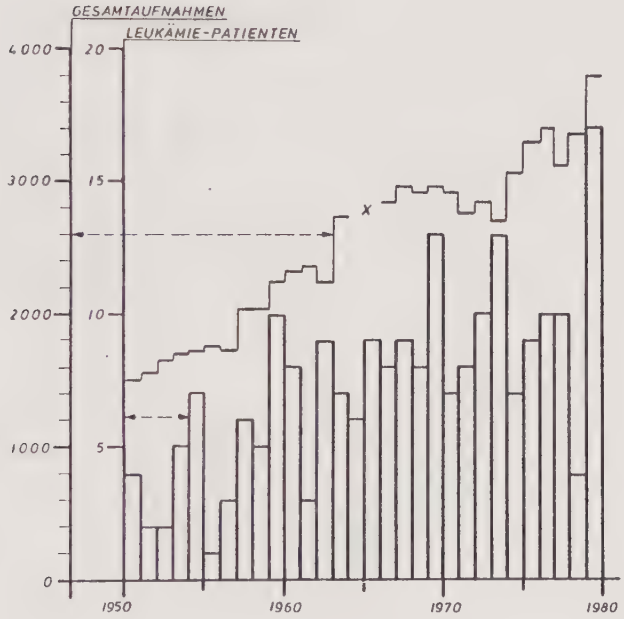
II. VERHÄLTNIS DER GESAMTAUFNAHMEN ZU LEUKÄMIE-NEUERKRANKUNGEN PRO JAHR

In der Bundesrepublik Deutschland liegen die Krebs-Neuerkrankungen pro Jahr bei Kindern bis zu 15 Jahren bei einer Rate von 10/100.000 Kinder (LANDBECK). (Die Rate liegt in den USA zum Vergleich bei 4,2/100.000 Kindern (ODOM)). Davon erkranken 4-5/100.000 Kinder an akuter lymphatischer Leukämie. Bezogen auf alle Kinder bis 15 Jahre in der Bundesrepublik muß man nach HERTL (1974) mit 650 Leukämie-Neuerkrankungen pro Jahr bei Kindern rechnen.

Die Neuaufnahmen in der Tübinger-Kinderklinik lagen in den 50ziger Jahren bei 4-5 pro Jahr, nach 1960 bei 8 pro Jahr und seit 1970 bei 9-10 pro Jahr im Durchschnitt. Wie aus Abbildung 1 zu ersehen ist, stiegen gleichzeitig auch die Gesamtaufnahmen an der Klinik, so daß man von einer Zunahme der Leukämie nach dieser Aufstellung nicht sprechen kann.

Von einer Erhöhung der Leukämierate in Bayern von 2 auf 4 pro 100.000 Einwohner bei Kindern berichten AMBS und JANSEN (1970). Von einem Anstieg der Morbidität an Leukämie in den letzten Jahrzehnten sprechen auch DOLL, GUNZ (1960) und HAYHOE. Dabei ist aber zu bedenken, daß dieser Anstieg sich besonders auf ältere Menschen bezieht. In Ländern mit hohem Lebensstandard ist eine Änderung im Altersaufbau der Bevölkerung eingetreten, so daß eine steigende Tendenz damit erklärt werden könnte. FRAUMENI und MILLER (1967) kommen sogar zu dem Ergebnis, daß die Leukämie bei Kindern in den USA seit 1961 abnimmt.

Abb. 1: Leukämieneuerkrankungen und Gesamtaufnahmen der Universitäts-Kinderklinik Tübingen zwischen 1950 und 1979



x Die stationäre Aufnahme aller Kinder in die Kinderklinik aus den Jahren 1965 und 1966 konnte nicht ermittelt werden.

III. EINZUGSGEBIET

Das Einzugsgebiet der Kinderklinik Tübingen in bezug auf Leukämieerkrankungen umfaßt im wesentlichen einige Kreise innerhalb Baden Württembergs. (Tübingen, Reutlingen, Hechingen, Balingen, Sigmaringen, Saulgau, Villingen-Schwenningen, Rottweil, Horb, Freudenstadt, Calw, Böblingen, Stuttgart, Nürtingen) (siehe Abb. 2).

Auf die Bevölkerung bezogen erkranken nach LANDBECK etwa 10 Kinder auf 1.000.000 Einwohner/Jahr. Mit 9-10 Kindern pro Jahr im Durchschnitt sind in Tübingen Leukämie-Neuerkrankungen behandelt worden. Das bedeutet, daß die Universitäts-Kinderklinik für etwa 1.000.000 Einwohner bei Leukämie im Kindesalter als Behandlungszentrum zur Verfügung steht.

Die Diagnose wurde:

179 x in der Kinderklinik gestellt (81,4 %)
41 x in einem auswärtigen Krankenhaus (18,6 %)
oder von einem niedergelassenen Arzt,
davon 5 x im Ausland.

Hinsichtlich der Leukämieursache nach geographischen Gesichtspunkten kann keine Aussage getroffen werden.

HEATH und HESTERLIK machten in Nils - einem Vorort von Chicago - die Beobachtung, daß zwischen 1957 und 1961 in einem bestimmten Stadtbezirk sich bei Kindern die Leukämierate erhöhte. Die Erkrankungen traten in signifikant hohem Maße bei den Kindern auf, die die katholische Schule besuchten. Bei den Kindern, die in andere Schulen gingen, lag die Erkrankungsrate viel niedriger. Es kann wohl davon ausgegangen werden, daß diese Erkrankungshäufung zufällig ist.

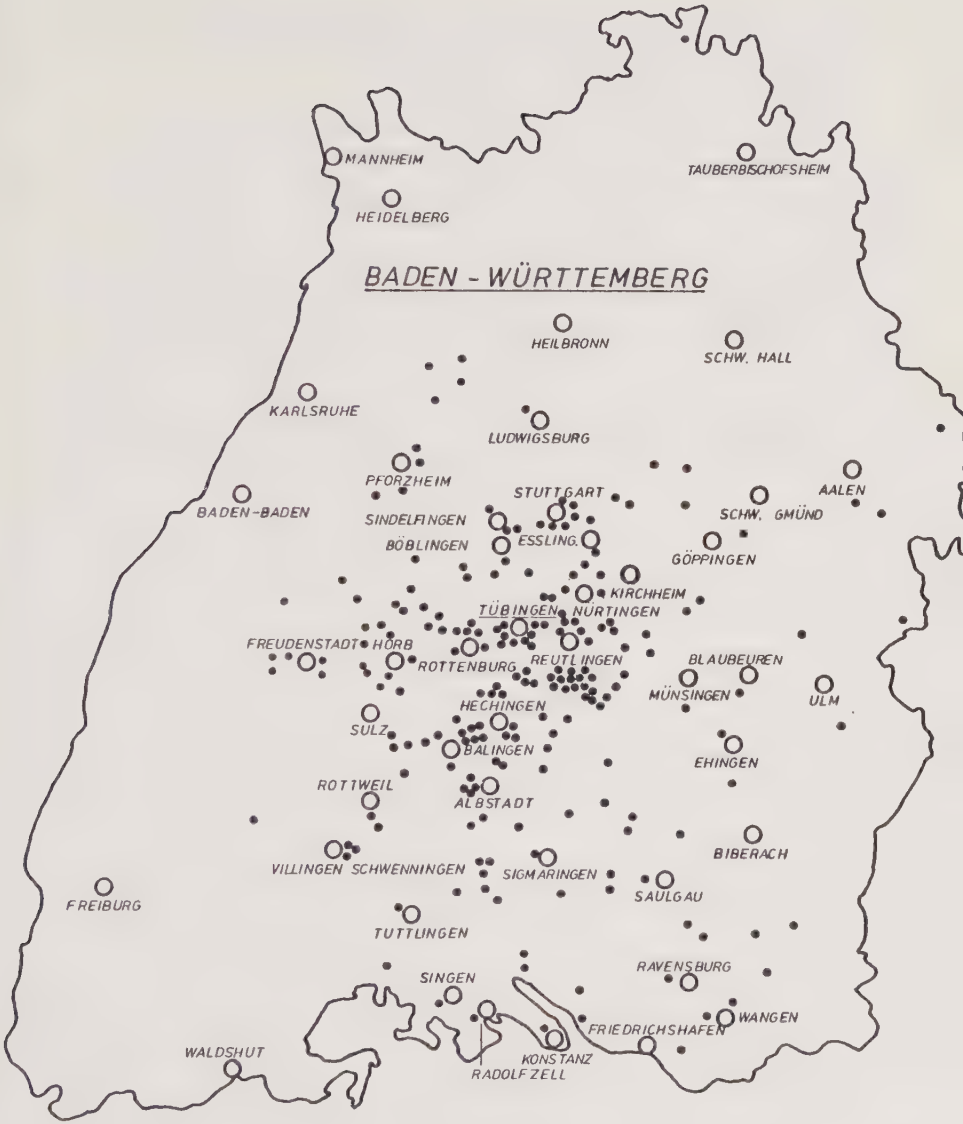


Abb. 2: Einzugsgebiet der Leukämieerkrankungen der Kinderklinik Tübingen, 1950 - 1979
• bedeutet ein Leukämiefall

Nach FRENTZEL - BEYME sind geomedizinische Aussagen - ohne daß eine Beziehung der Krankheitsträger zur Gesamtzahl der unter dem Erkrankungsrisiko stehenden Bevölkerung hergestellt wurde - nicht zu treffen.

IV. FRAGEN ZUR ÄTIOLOGIE

A Familienanamnese

1. Alter der Mutter bei Geburt des Kindes

Bei 205 Müttern, bei denen das Alter bekannt war, lag für die vorliegende Arbeit das statistische Durchschnittsalter bei Geburt des Kindes bei 28,4 Jahre. Davon waren 5,4 % (11) Mütter vierzig Jahre und älter.

Ein Vergleich mit dem Statistischen Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland zeigt folgendes:

Jahr	Alter der Mutter über 40 Jahre
1953	3,9 %
1960	3,2 %
1967	2,9 %
1977	2,0 %

Daraus geht hervor, daß der Anteil der über vierzig-jährigen Mütter mit an Leukämie erkrankten Kindern über dem Durchschnitt liegt.

Der Anteil der über vierzig-jährigen Väter liegt bei 16,4 %. Leider liegen keine Vergleichswerte vor.

Das Risiko, an Leukämie zu erkranken, nimmt nach Meinung einiger Autoren mit steigendem Alter der Mutter zu (MAC MAHON und NEWILL, 1962). MANNING und CARROLL vergleichen das mittlere Alter der Mütter von Leukämiekindern (29 Jahre) mit dem mittleren Alter von Müttern mit anderen Krebsarten (22,2 Jahre) und einer Kontrollgruppe (27,4 Jahre). STARK und MANTEL meinen, daß bei einer Geburt nach dem 34. Lebensjahr der Mütter das Risiko der Kinder zunimmt.

2. Beruf des Vaters

Die auf den Krankenblättern aufgeführten Berufe der Väter bzw. der Erziehungsberechtigten ergab nach der Auswertung folgendes Bild:

		Statist. Jahrbuch 1979
Selbständige	10,9 %	8,9 %
Angestellte, Beamte	30,3 %	48,9 %
Arbeiter	58,6 %	42,3 %

Nach der vorliegenden Arbeit - im Vergleich mit dem Statistischen Jahrbuch 1979 - scheint es so, als würden Kinder aus sozial schwächeren Familien eher von Leukämie betroffen sein als Kinder, deren Väter Angestellte bzw. Beamte sind.

Da das Einzugsgebiet sich nur auf wenige Kreise in Baden Württemberg beschränkt, ist die Zusammensetzung der oben aufgeführten Gruppen nicht ohne den Zusammenhang mit der sozio-ökonomischen Infrastruktur innerhalb dieser Gebiete zu sehen.

ALEKSANDROWICZ und ZUROWSKA kommen zu dem Ergebnis, daß Patienten aus schlechteren finanziellen Verhältnissen mit niedriger Schulbildung unter den Erkrankten häufiger sind. FASAL et al. finden dagegen in einer auf Kalifornien bezogenen Studie heraus, daß das Risiko für Kinder, zwischen 1-9 Jahren an Leukämie zu sterben, in der sozial höheren Schicht größer ist als in der niedrigen. AMBS (1966) findet bei einer Untersuchung in Würzburg keinen Unterschied bei den Berufen des Vaters im Vergleich mit einer Kontrollgruppe.

Ein Hinweis, der sich aus dem Lebensstandard bei Leukämieerkrankung für die Ätiologie ergibt, findet sich auch nach der vorliegenden Zahl nicht.

3. Häufigkeit onkologischer Erkrankungen in der Familie

Von den an Leukämie erkrankten Kindern hatten 19 = 8,5 % Verwandte 1. und 2. Grades, die an bösartigen Erkrankungen erkrankt bzw. verstorben waren.

Drei Verwandte = 1,4 % litten an Leukämie. Ebenfalls drei Verwandte verstarben an anderen bösartigen Erkrankungen des Blutsystems.

Nach KLEIHAUER liegt die Leukämiehäufigkeit bei Familienmitgliedern 2,5fach höher als in der übrigen Bevölkerung. Das bedeutet, daß man bei den hier untersuchten 220 Leukämiepatienten mit einem familiären Vorkommen rechnen muß.

VIDEBAEK veröffentlichte 1947 eine Arbeit mit dem Ergebnis, daß bei 8,1 % von 209 Patienten in der Familie ebenfalls Leukämie auftritt. Zu einem ähnlichen Resultat kommt GUNZ (1964) mit 6,1 %. Die Angaben der einzelnen Autoren schwanken jedoch nach GUNZ (1975) sehr stark, es sei aber mit einem gehäuften familiären Auftreten zu rechnen. Von einem Einzelfall mit Leukämie in einer Familie berichtet ANDERSON. Von acht Geschwistern sind fünf an Leukämie verstorben. Berichte über derartige Beobachtungen sind selten. Eine hereditär-konstitutionelle Grundlage kann nur bei einem kleinen Teil der Patienten angenommen werden.

B Eigene Anamnese

1. Kongenitale Erkrankungen

In der vorliegenden Untersuchung liegt bei einem Kind eine Trisomie 21 vor. Bei sechs weiteren Kindern liegen folgende schwerwiegende angeborene Erkrankungen vor, die in der Literatur aber nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko in Zusammenhang gebracht werden.

je 1 x Hypothyreose
Malrotation II
Gleichgewichts- und Koordinierungsstörungen
Doppelniere mit Ureter duplex
persistierender Ductus arteriosus
Sichelfuß rechts

Zusammenhänge zwischen Mongolismus und Leukämie werden von einer Vielzahl von Autoren aufgezeigt. (KREVIT und GOOD, MERRIT und HARRIS, SCHUNK und LEHMANN, STEWART, TOUGH et al., u.a.). Die Erkrankungsrate liegt nach WALD et al. 10-20 mal höher als bei gesunden Kindern. Bei einem von 200 Kindern entwickelt sich eine Leukämie, d.h., die Rate ist 15fach höher als bei der Normalbevölkerung (LUSHER und RAVINDRANATH). MILLER (1967) spricht sogar von einem Vorkommen von 1 zu 95. Auch bei anderen Chromosomenanomalien und Erbkrankheiten ist das Risiko der Erkrankung höher, z.B. beim Bloom-Syndrom und Fanconi-Anaemie (MILLER, 1967). Leukämie kommt ebenso bei Patienten mit Agammaglobulinaemie, Klinefelter-Syndrom, Retinoblastom u.a. vor (MAUER). Die auslösende Ursache ist unbekannt.

2. Zwillinge

Von den an der Tübinger Kinderklinik 5 = 2,27 % behandelten Zwillingen mit Leukämie ist der jeweilige andere Zwilling nicht an Leukämie erkrankt. (Ein Zwillingspaar ist davon eineiig.)

Der Aspekt des genetischen Anteils bei der Entwicklung einer Leukämie ergibt sich ebenso bei der Frage nach familiären onkologischen Erkrankungen, und da speziell bei eineiigen Zwillingen. FALLETTA et al. sprechen von einer erhöhten Konkordanz, die zwar nicht sehr hoch ist, aber als ein Indiz für eine genetische Prädisposition gewertet werden kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen HITZIG und RAMPINI, PEARSON et al., und MAC MAHON und LEWY. Danach ist die Wahrscheinlichkeit an Leukämie zu erkranken bei eineiigen Zwilligen deutlich erhöht. Nach MILLER (1967) liegt das Risiko des noch nicht erkrankten Zwillings bei eineiigen Zwillingen weit über dem der Normalbevölkerung. Es wird von einem 10-20fach höheren Risiko gesprochen.

Bei Untersuchungen, die an Zwillingen durchgeführt werden, ist zu bedenken, daß Zwillinge sowohl pränatal als auch in den ersten Jahren nach ihrer Geburt oft sehr ähnlichen Expositionen ausgesetzt sind und von daher vermeintliche Zusammenhänge falsch positiv gedeutet werden können.

3. Infektionen vor kürzerer Zeit

In der Zeit bis drei Monate vor Diagnosestellung traten bei den Kindern mit Leukämie in Tübingen folgende Infektionen auf:

Angina tonsillaris	31	je 1 x	Hepatitis epidem.
Gripp. Infekt	18		Röteln
Mumps	9		Herpes labiales
Masern	6		Thrombophlebitis
Bauchgrippe	5		Staphylodermie d. Hand
Otitis media	4		Harnwegsinfekt
je 2 x fragl. Exanthem			Tuberkulose
Keuchhusten			
Windpocken			
Pneumonie			

Bakterielle Infektionen, die vor der Diagnose einer Leukämie aufgetreten sind, können bereits eine Folge der leukämischen Erkrankung sein, ohne daß diese zunächst erkannt wird. Eine Virusinfektion wird als Ätiologie bei onkologischen Erkrankungen immer wieder erwogen. BURKITT vermutete eine Virusätiologie bei Tumoren im Kieferbereich. Herpesähnliche Viren wurden dann tatsächlich elektronenmikroskopisch von EPSTEIN et al. (1964) nachgewiesen. LAMPERT (1980a) vermutet, daß neben der Virusinfektion auch die Immunitätslage des Patienten für eine Krebsentwicklung entscheidend ist. Die Immunabwehr kann durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt werden, so durch ionisierende Strahlen und chemische Substanzen. MERIGANT und STEVENS beobachten Immunsuppressivität nach Virusinfektionen wie Zytomegalie, Windpocken, Herpes simplex und Masern. Ein Zusammenhang zwischen Leukämie und dem Erreger der infektiösen Mononukleose (Epstein-Barr-Virus), welcher oft diskutiert wird, konnte bisher nicht hergestellt werden (MILLER et al., 1973).

4. Zusammenfassung

Über die Ätiologie liegen viele Hinweise vor. Ein bestimmter auslösender Faktor ist bis heute nicht gefunden worden. Als Ursachen werden von vielen Autoren angegeben: chemische Noxen (Benzol), genetische Disposition, Virusinfektionen, ionisierende Strahlen.

Eine Untersuchung von Miller (1967) ergibt folgendes:

Zwillingsgeschwister bei eineiigen Zwillingen mit Leukämie	1 von 5
Röntgenbestrahlung bei Polycythaemie vera	1 von 6
Bloom's Syndrom	1 von 8
Hiroshima Bombe im Umkreis von 1.000 m	1 von 60
Down Syndrom	1 von 95
Röntgenbestrahlung bei M. Bechterew	1 von 270
Blutverwandte von Leukämiekindern	1 von 720
Normalbevölkerung	1 von 1.000

V. STATISTISCHE DATEN BEI DIAGNOSESTELLUNG

1. Geschlechterverteilung:

Bei den 220 Kindern, deren Krankheitsdaten für die vorliegende Arbeit verwendet wurden, fand sich das erwartete Überwiegen des männlichen Geschlechts.

Knaben : 131 = 59,6 %
Mädchen : 89 = 40,4 %

Daß bei Knaben das Risiko an Leukämie zu erkranken höher als bei Mädchen ist, wird von den Autoren übereinstimmend berichtet. So finden LUSHER und RAVINDRANATH eine Erkrankungshäufigkeit von 55 % bei Knaben. Auch AMBS et al. (1965) ermitteln in ihrem Patientengut 60,4 % Knaben und 39,6 % Mädchen. Bei nicht nur pädiatischen Patienten überwiegt das männliche Geschlecht ebenfalls. NECHELES kommt zu einem Verhältnis von 7.39/100.000 bei Männern und 4.82/100.000 bei Frauen.

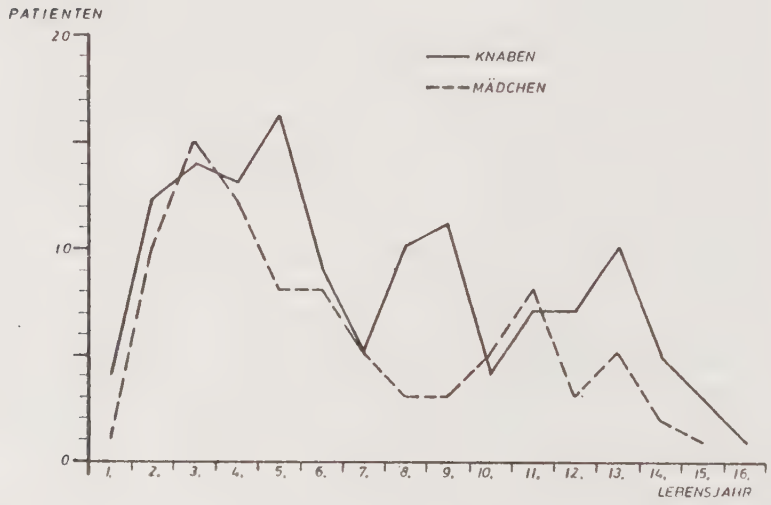


Abb. 3: Geschlechterverteilung bei 220 Patienten

2. Erkrankungsalter und Geschlechterverteilung

Die Leukämie tritt bei den in Tübingen behandelten Kindern besonders häufig zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr auf, mit einem Maximum im 3. Lebensjahr. Auf die ersten 6 Lebensjahre entfallen 55,5 % (122 Patienten).

Die Aufschlüsselung des Krankenguts von OPITZ ergab, daß in den ersten 6 Lebensjahren nahezu 75 % erkrankten. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei AMBS (1966) im 4. Lebensjahr, ebenso bei FRAUMENI et al. (1971). Ein deutlicher Altersgipfel liegt nach LAMPERT (1980a) bei 2-5 Jahren. Zu dem gleichen Ergebnis kommen ODOM, COURT-BROWN und DOLL und PIERCE. Diese Altersdisposition ist charakteristisch und bei Knaben und Mädchen gleich verteilt. Sie ist bisher ungeklärt.

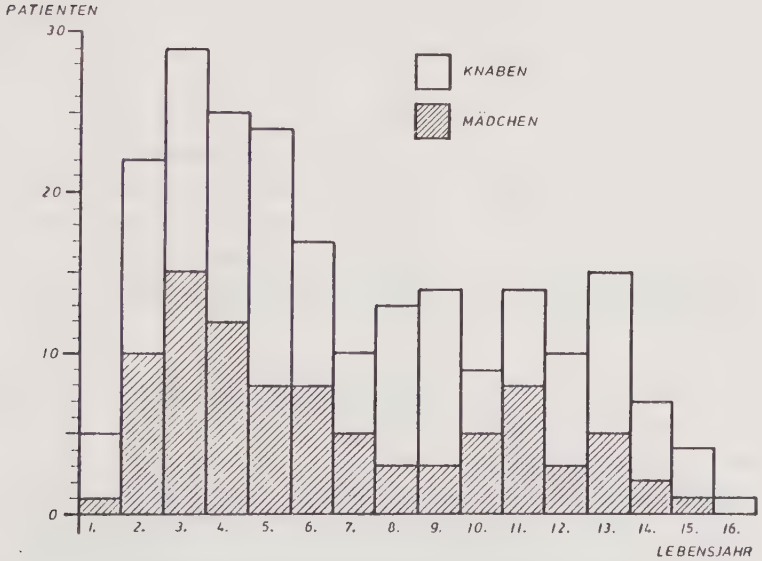


Abb. 4: Erkrankungsalter und Geschlechterverteilung von 220 Patienten mit Leukämie

3. Geburtenreihenfolge

Bei der Geburtenreihenfolge der an Leukämie erkrankten Kinder wurden folgende Werte ermittelt.

	1953	1960	1967	1977
1. Kind 77 = 38,7 %	43 %	42 %	40 %	48 %
2. Kind 70 = 34,3 %	30 %	30 %	32 %	34 %
3. Kind 34 = 16,6 %	14 %	15 %	15 %	11 %
4. Kind 11 = 5,3 %				
5. Kind 5 = 2,4 %	13 %	13 %	13 %	7 %
6. u. weit. = 3,4 %				

eigene Ergebniss / Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland

Ein Vergleich mit der Geburtenreihenfolge von 1967 im Statistischen Jahrbuch ergibt keinen sicheren Unterschied zwischen dem Patientengut und der übrigen Bevölkerung. Dagegen sind im Statistischen Jahrbuch von 1977 Abweichungen zu erkennen. Danach wäre das Risiko an Leukämie zu erkranken für die Erstgeborenen weniger hoch als z.B. für das 3. und weitere geborene Kind.

Bei Vergleichen dieser Art ist darauf zu achten, daß aufgrund des Geburtenrückgangs in der Bundesrepublik in den 70iger Jahren auch das prozentuale Verhältnis der erstgeborenen Kinder zu den nachgeborenen Kindern zunimmt. Eine statistisch gesicherte Aussage läßt sich demnach zur Geburtenreihenfolge nicht machen.

STARK und MANTEL sehen einen Zusammenhang zwischen den Erstgeborenen und dem Risiko an Leukämie zu erkranken in ihrer Untersuchung in Michigan 1950-1964. MAC MAHON und NEWILL veröffentlichten eine Arbeit, die bei den erstgeborenen Kindern ein 50 % höheres Risiko aufzeigt. MANNING und CARROL sehen eher ein erhöhtes Risiko für später geborene

Kinder. Bei FASAL et al. findet sich eine Beziehung zwischen Leukämieerkrankung und der Geburtsreihenfolge dagegen nicht bestätigt.

4. Abhängigkeit der Diagnosestellung von der Jahreszeit

LEE stellte ein statistisch signifikantes Überwiegen des Krankheitsbeginns bei akuter lymphatischer Leukämie in den Sommermonaten fest - mit einem Gipfel im Juni. Auch KNOX fand für die lymphoblastischen Formen zu Anfang des Sommers - im Juni - eine Häufung. Andere Autoren fanden dagegen keine jahreszeitlichen Abhängigkeiten (HAYES; STEINBERG).

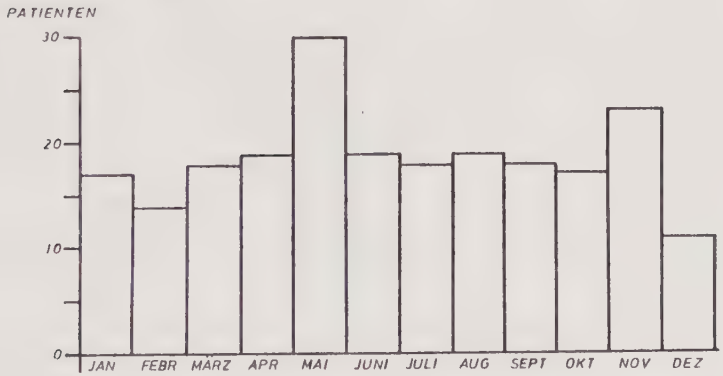


Abb. 5: Monat der Diagnosestellung bei 220 Patienten mit Leukämie

Die Auswertung, die sich für die Kinderklinik Tübingen auf den Monat der Diagnosestellung bezogen ergibt, zeigt die Abbildung 5. Dabei ist für die Monate Mai und November eine leichte Erkrankungshäufung festzustellen.

5. Symptome, die zur Diagnose führten

a) Akute Leukämien - anamnestische Angaben

Allgemeine Symptome stehen bei den Angaben der Beschwerden, die zur Aufnahme führten, im Vordergrund. Die akuten Leukämien beginnen oft sehr plötzlich mit Fieber, Halsschmerzen und Müdigkeit. Den Eltern fällt das blasse Aussehen des Kindes auf. Der Erkrankungsbeginn kann das Bild einer schweren Infektionskrankheit zeigen. Die Erstmanifestation kann aber auch schleichend beginnen. Nach anamnestischen Angaben können die Symptome oft über Monate zurückverfolgt werden.

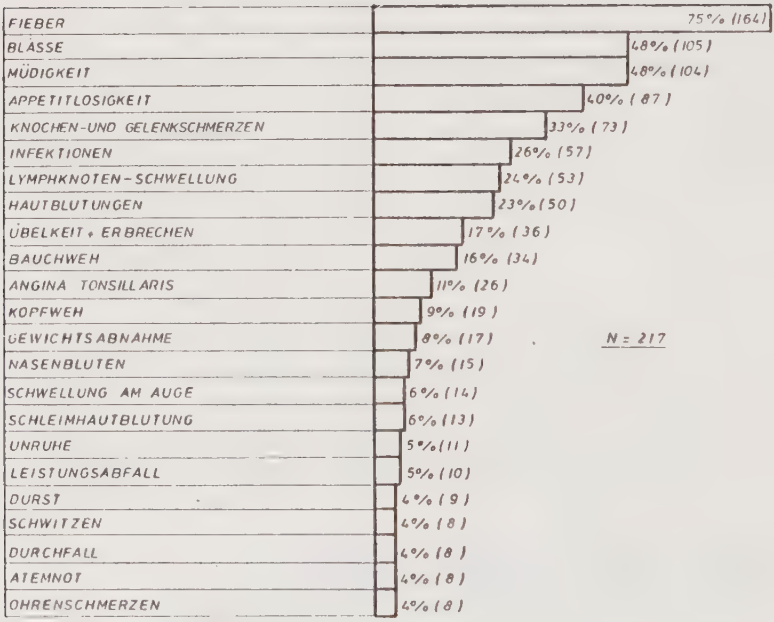


Abb. 6: Symptome bei akuten Leukämien
- anamnestische Angaben

Angaben unter 4 % (von weniger als je 8 Patienten)

Schwindel	(5)	je 1 x :	Kaffeesatzerbrechen
Exanthem	(5)		Heiserkeit
Schüttelfrost	(5)		Zahnschmerzen
geblähtes Abdomen	(3)		Sodbrennen
Abszeß	(3)		Gesichtsschwellung
Krankheitsgefühl	(3)		Schlaflosigkeit
entfärbte Stühle	(3)		Blutung nach Zahnextraktion
schwarzer Stuhl	(3)		Foetor ex ore
Parotisschwellung	(3)		Geräuschempfindlichkeit
Obstipation	(2)		Herzklopfen
Paraesthesien	(2)		braune Beläge auf der Zunge
Blut im Urin	(2)		Ödeme an den Beinen
Krampfanfall	(1)		Palmarerythem
Facialislähmung	(1)		Lichtempfindlichkeit
Hodenschwellung	(1)		

Nach BEGEMANN (1975) sind die Symptome der akuten Leukämie unabhängig vom spezifischen Zelltyp im Blut oder Knochenmark. Er sieht dabei Formen - deren Symptome sich über längere Zeit hin beobachten lassen - als Präleukämien an und gibt deren Vorkommen mit 20 % an.

KLEIHAUER et al. geben die Häufigkeit von Allgemeinsymptomen wie folgt an:

Fieber	61 %	Knochenschmerzen	30 %
Blässe	55 %	Gelenkschmerzen	15 %
Blutung	52 %	Bauchschmerzen	19 %
Anorexie	33 %	Gewichtsverlust	13 %
Müdigkeit	30 %		

Eine Gegenüberstellung mit den hier vorliegenden Ergebnissen zeigt, daß die allgemeinen Krankheitssymptome in ihrer prozentualen Verteilung annähernd mit denen von KLEIHAUER et al. vergleichbar sind. Eine größere Diskrepanz ergibt sich bei

den Angaben zu Blutungen, die in dieser Untersuchung als Hautblutungen, Nasenblutungen und Schleimhautblutungen zusammengefaßt 36 % ausmachen (KLEIHAUER et al. 52 %); ferner bei Müdigkeit - da entsprechen die Ergebnisse in der Tübinger Kinderklinik 48 % (KLEIHAUER et al. 30 %) - und bei Knochen- und Gelenkschmerzen, die zusammengefaßt in der vorliegenden Arbeit lediglich 33 % ausmachen (KLEIHAUER et al. 45 %).

Akute Leukämie - klinische Befunde

LAMPERT (1980a) beschreibt alle klinischen Symptome und Befunde als Folgen der durch die Leukämiezellen verursachten Knochenmarkshemmung und der Organfiltrationen.

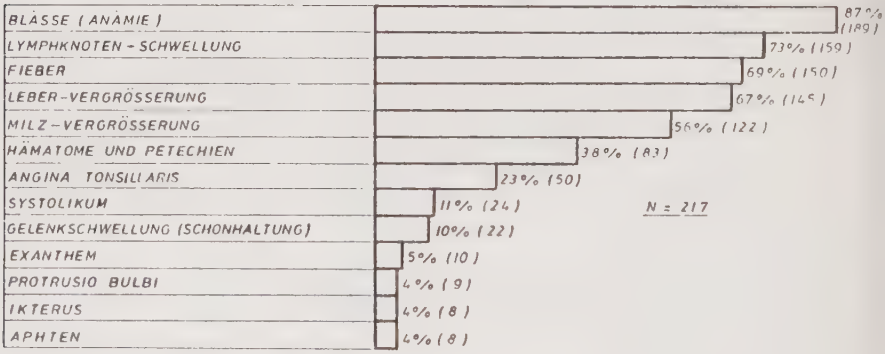


Abb. 7: Symptome bei akuter Leukämie
- klinische Befunde

Angaben unter 4 % (von weniger als je 8 Patienten)

Tumor im Bauch	(7)	je 1 x :	Nackensteifigkeit
Conjunktivitis	(6)		Pupillendifferenz
brauner Zungenbelag	(5)		Uhrglasnägel
Lippencyanose	(5)		starkes Schwitzen
Ödeme	(4)		Klopfschmerz re. Niere
Stridor	(4)		Stomatitis
Gingivahyperthrophie	(4)		Tachykardie
Herpes labiales	(3)		Abszeß
Conjunktivalblutung	(3)		Bronchopneumonie
Nasenbluten	(3)		
Osteolyse (Röntgen)	(3)		
path. Reflexe	(2)		
hypothrophe Muskulatur	(2)		
grobbl. RG	(2)		

RAAB et al. meinen, daß das Fieber zunächst initiales Zeichen der Leukämie sein kann und in der finalen Phase durch komplizierte Infektionen bedingt ist.

Bei den Kindern mit Leukämie in Tübingen ist bei 87 % ein Hämoglobin unter 11g% festgestellt worden, 45 % wiesen sogar weniger als 7g% auf. BRANDBERG beschreibt, daß von 112 Kindern 83 eine Anaemie aufwiesen = 74 %. Bei OEHME und KÖTZ bestanden bei 88 % der Kinder zur Zeit der Klinikaufnahme eine Anaemie. BEGEMANN (1977) beschreibt bei Erwachsenen aufgrund eigener Beobachtungen und anhand von Literaturangaben bei 100 % ein Hämoglobin unter 11g%.

Organvergrößerungen bei akuten Leukämien (ALL und AML):

Bei den Organmanifestationen sind besonders die Schwellung der Leber, der Milz und die Lymphknotenvergrößerung durch leukämische Infiltrationen hervorzuheben. Eine Hepatosplenomegalie ist häufig anzutreffen.

Lymphknoten-Vergrößerung 73 % (159)

Halsbereich	67,7 % (147)
Leiste	48,4 % (105)
Axilla	44,7 % (97)

Leber-Vergrößerung 67 % (145)			Milz-Vergrößerung 56 % (122)		
1 QF	= 12,9 %	(28)	1 QF	= 15,2 %	(33)
2 QF	= 18,9 %	(41)	2 QF	= 10,2 %	(22)
3 QF	= 16,6 %	(36)	3 QF	= 12,0 %	(26)
4 QF	= 7,8 %	(17)	4 QF	= 6,5 %	(14)
5 QF	= 6,5 %	(14)	5 und mehr QF	= 7,4 %	(16)
6 und mehr QF	= 2,8 %	(6)	zum Nabel	= 2,8 %	(6)
bis zum Nabel	= 1,4 %	(3)	ins kl.Becken	= 2,3 %	(5)

Tabelle 1: Organvergrößerungen bei ALL und AML 1950 - 1979

Eine Lebervergrößerung ist in der Aufstellung von OEHME und KÖTZ mit 66 %, eine Milzvergrößerung mit 62 % und eine Lymphknotenvergrößerung mit 65,8 % angegeben. Eine Lymphknoten-Schwellung war am häufigsten im Halsbereich lokalisiert; das traf auch bei den akuten myeloischen Leukämien zu, deren Befunde noch einmal gesondert aufgeführt werden.

Während bei den akuten Leukämien insgesamt die Lymphknotenvergrößerung bei 73 % aller Patienten an erster Stelle steht, sind es bei den akuten Myelosen die Lebervergrößerungen mit 78 %.

Organvergrößerungen bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

Lymphknoten-Vergrößerung 69,5 % (16)		
Halsbereich	60 %	(14)
Leiste	52 %	(52)
Axilla	34 %	(8)

Leber-Vergrößerung 78,2 % (18)			Milz-Vergrößerung 60,8 % (14)		
1 QF	= 17,3 %	(4)	1 QF	= 17,3 %	(4)
2 QF	= 8,7 %	(2)	2 QF	= 4,3 %	(1)
3 QF	= 21,7 %	(5)	3 QF	= 13,0 %	(3)
4 QF	= 21,7 %	(5)	4 QF	= 17,3 %	(4)
5 QF	= 4,3 %	(1)	ins kl. Becken	= 4,3 %	(1)
6 und mehr QF	= 4,3 %	(1)	zum Nabel	= 4,3 %	(1)

Tabelle 2: Organvergrößerungen bei AML 1959 - 1979 bei 23 Patienten

Im Vergleich fällt auf, daß bei den akuten Myelosen die Milz- bzw. die Lebervergrößerungen ausgeprägter sind als bei den akuten Leukämien insgesamt.

Die Knochenschmerzen, die in der Tübinger Kinderklinik von 73 Kindern = 33 % angegeben wurden, können eventuell als leukämisch spezifische Veränderungen an den langen Röhrenknochen konkretisiert werden (KLEIHAUER et al.). Jedoch kann auch das übrige Skelett befallen sein. LANDOLT fand röntgenologisch sogar bei 60 % und SILVERMANN bei 50 % des Patientengutes Knochenveränderungen.

b) Chronische Leukämie - anamnestische Angaben

Die chronisch myeloischen Leukämien sind mit 9 Patienten = 4,3 % eine zu kleine Gruppe, als daß sich statistisch verwertbare Aussagen treffen ließen. Es sind hier nur zur Gegenüberstellung mit den akuten Leukämien die Symptome und klinischen Befunde aufgeführt.

Symptome	Patienten	
Müdigkeit	6	je 1 x : Blässe
Appetitlosigkeit	5	Schlafstörungen
Knochenschmerzen	4	Seitenstechen
Übelkeit/Erbrechen	3	Halsweh
Infekt	3	Hautblutungen
Gewichtsverlust	2	Ohrenschmerzen
Bauchschmerzen	2	Nasenbluten
Fieber	2	eitrige Zahntaschenentzündung
Drüsenschwellung	2	

Tabelle 3: Anamnestische Angaben bei 9 Patienten mit CML

Bei einem Patienten wurde die Erkrankung zufällig entdeckt, es wurden keinerlei Beschwerden angegeben.

Interessant ist, daß bei acht von neun Patienten eine Milzvergrößerung gefunden wurde und bei sieben von neun Kindern eine Lebervergrößerung. In der Literatur wird eine frühe und intensive myeloische Umwandlung von Milz und Leber beschrieben (OEHME und KÖTZ). KLEIHAUER et al berichten von einem sehr schleichenden Beginn mit ausgeprägter Hepatosplenomegalie. Nach LÖFFLER kann bereits zur Zeit der Diagnosestellung die Milz sehr groß sein und kann in Extremfällen fast das gesamte Abdomen ausfüllen.

Chronische Leukämien - klinische Befunde

Symptome	Patienten
Milzvergrößerung	8
Lebervergrößerung	7
hyperplast. Tonsillen	6
Lymphknotenvergrößerung	6
Blässe	4
Hämatome/Petechien	2
Systolikum	1

Lymphknoten-Vergrößerung

Halsbereich	6
Leiste	3
Achsel	1

Milz-Vergrößerung		Leber-Vergrößerung	
1 QF	= 1	1 QF	= 1
2 QF	= 1	2 QF	= 1
3 QF	= 1	3 QF	= 2
zum Nabel	= 3	4 QF	= 1
ins kl. Becken	= 2	zum Nabel	= 1

Tabelle 4: Symptome und Organvergrößerungen bei 9 Patienten mit CML

6. Zeitraum: Erstsymptom bis Diagnosestellung

bis zu 4 Wochen	51,2 %	(108)	N = 211
bis zu 12 Wochen	32,7 %	(69)	
länger als 12 Wochen	16,2 %	(34)	
davon 10 etwa 1/2 Jahr			
4 etwa 1 Jahr			

Als Zeitraum des Erstsymptoms sind die ersten Beschwerden nach anamnestischen Angaben zugrunde gelegt worden; die Festsetzung des Datums für die Erstmanifestation (Diagnosestellung) erfolgte aufgrund des ersten Knochenmarkbefundes.

Innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Symptome sind bereits über 50 % der Leukämien, die in der Tübinger Kinderklinik behandelt wurden, diagnostiziert worden. Bei 7,5 % = 16 Patienten ist innerhalb einer Woche der Befund erhoben worden. Bei einem Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie hat es ein Jahr gedauert, bis die Therapie einsetzte. Nach NECHELES können die Symptome bis zu einigen Monaten zurückliegen.

Aus dem Diagramm ist zu erkennen, daß sich in den 30 Jahren von 1950 - 1979 der Zeitraum vom Erstsymptom bis zur Diagnose nicht verändert hat (Abb. 8).

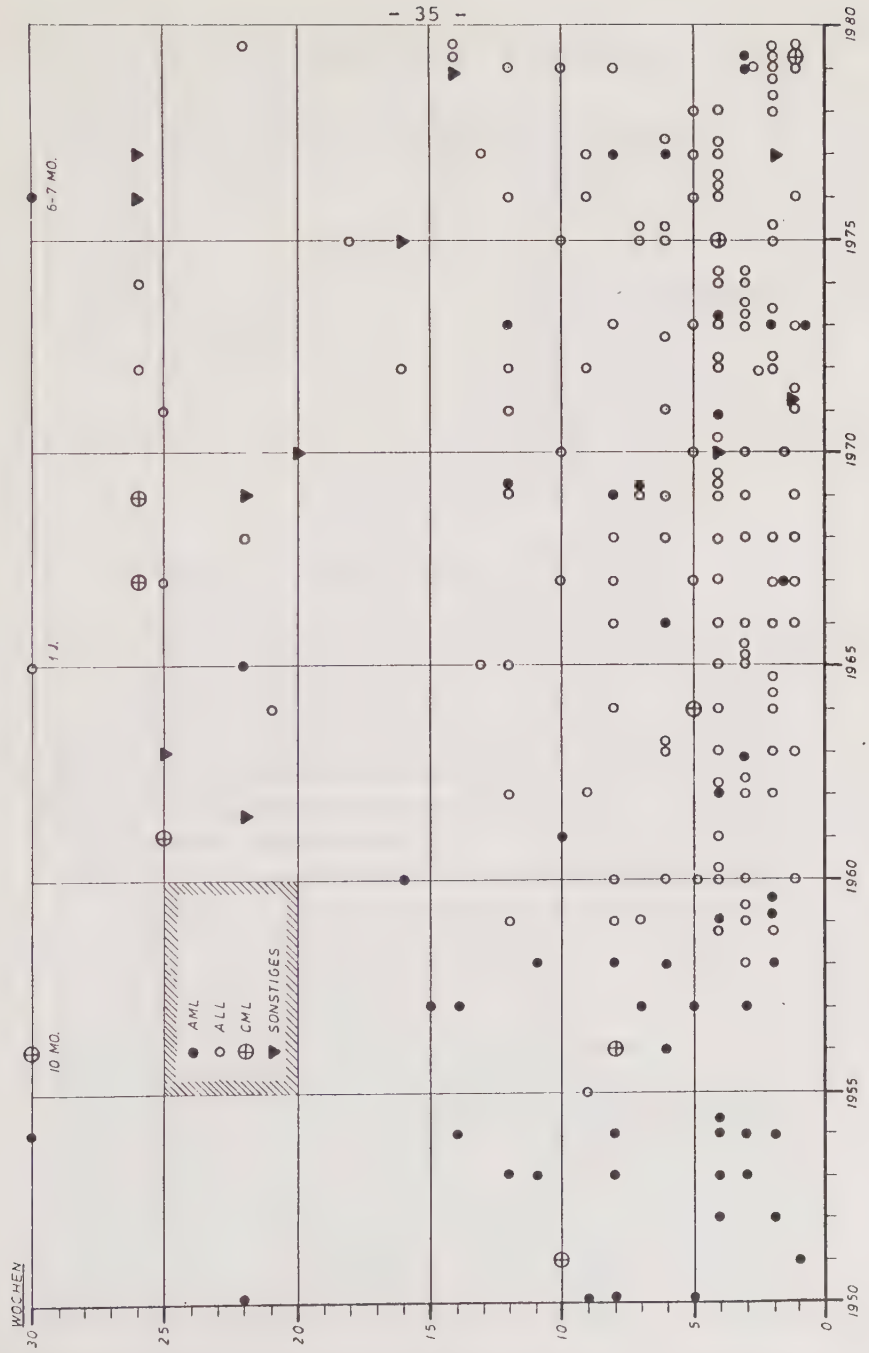


Abb. 8: Zeitraum: Erstsymptom bis Diagnosestellung bei 211 Patienten mit Leukämie

7. Fehldiagnosen und Verdachtsdiagnosen

Bei 19 Kindern wurde zunächst eine Fehldiagnose gestellt, bevor nach einer Knochenmarkpunktion die zytostatische Therapie einsetzte.

Fehldiagnosen:

7 x Polyarthritis
2 x Poliomyelitis
2 x gripp. Infekt
je 1 x Masern
Tonsillensarkom
Ventildysfunktion (Hydroceph. int.)
Milzruptur
Lymphadenitis colli
infekt. Mononukleose
eingeklemmter Leistenbruch
Wilms Tumor

LAMPERT (1980a) berichtet, daß leukämiekranke Kinder vor der Diagnose erst appendektomiert oder monatelang antirheumatisch behandelt werden. Nach OEHME und KÖTZ werden unbestimmte Schmerzen als Wachstumsschmerzen mißgedeutet und auch schon einmal Einlagen verordnet.

HERTL meint, daß zunächst im Verhältnis von 10000 : 1 hinter den Krankheitszeichen eine heilbare Krankheit steckt. Vielleicht ist es darum auch erklärbar, weshalb die Palette der Fehl- und Verdachtsdiagnosen so reichhaltig ist. Bei zwei Kindern sind die von ihnen angegebenen Beschwerden vom Hausarzt nicht ernst genommen worden. Die Eltern wandten sich nach einigen Wochen an einen anderen Arzt.

Verdachtsdiagnosen:

4 x infekt. Mononukleose
3 x Polyarthritis
2 x Hepatitis epid.
2 x Anaemie
2 x M. Hodgkin
1 x M. Perthes
1 x Hand Schüller Christian
1 x Abt Letterer Sieve

je 1 x Angina
Otitis media
paranephrit. Prozeß
Diphterie
M. Scheuermann
Nebenhöhlenprozeß
Salmonellose
Sepsis
Pleuritis
unklare Ataxie
Nabelkolik

8. Blutbild bei Therapiebeginn

Für diesen Abschnitt der Arbeit kommen die Blutbilder von 167 Patienten zur Auswertung. Es wurden dabei alle Patienten berücksichtigt, die von 1959 - 1979 in der Tübinger Kinderklinik in Behandlung waren. Diese Auswahl wurde getroffen, um möglichst genau zwischen den Blutbildern der Kinder mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie zu differenzieren. Wie bereits im Kapitel: Einteilung nach Formen und Häufigkeit, beschrieben, ist vor 1959 zwischen den beiden Formen nicht unterschieden worden. (Siehe auch Abb. 8 Zeitraum Erstsymptom bis Diagnose).

a) Leukozyten im peripheren Blutbild bei ALL

Die Leukozytenzahlen von 145 Patienten mit ALL lagen bei Diagnosestellung in 63,2 % unter 10.000 Zellen/mm^3. 54 Patienten mit einer akuten Leukämie hatten bei Therapiebeginn Werte zwischen 4.000/mm^3 und 10.000/mm^3, diese Werte liegen im Normalbereich (aleukämische Leukämie). Bei 39 Patienten = 26,5 % lagen die Werte sogar noch darunter. Lediglich bei 52 Patienten = 35,6 % der in der Tübinger Kinderklinik

behandelten Patienten lagen die Leukozytenzahlen über $10.000/mm^3$.

Tabelle 5: Leukozytenzahlen/mm^3 bei Therapiebeginn von 145 Patienten mit ALL

bis	2.500	=	24	Patienten	= 16,3 %
2.500 -	4.000	=	15	Patienten	= 10,2 %
4.000 -	10.000	=	54	Patienten	= 36,7 %
10.000 -	25.000	=	20	Patienten	= 13,6 %
25.000 -	100.000	=	21	Patienten	= 14,3 %
>	100.000	=	11	Patienten	= 7,7 %

MAUER berichtet, daß bei den meisten Patienten bei Diagnosestellung weniger als $10.000/mm^3$ Leukozyten gezählt werden. SIMONE findet in seinem Patientengut 46 % mit weniger als $10.000/mm^3$ Leukozyten, bei ODOM sind es 50 %.

Bei LAMPERT (1980a) sind mehr als $50.000/mm^3$ weiße Blutkörperchen nur bei 17,4 % der untersuchten Kinder vorhanden. In der Untersuchung von WINTROBE et al. bei Erwachsenen liegen in 13,8 % die Leukozyten im Normalbereich.

b) Leukozytenzahlen im peripheren Blutbild bei AML

Es wurden insgesamt die Blutbilder von 22 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie ausgewertet. Hier kann eine gesicherte Aussage wegen des kleinen Patientengutes nur mit Vorbehalt getroffen werden. Bei 9 Kindern = 40,9 % liegen die Werte der weißen Blutkörperchen unter $10.000/mm^3$. Das kommt dem Ergebnis von CHOI und SIMONO mit 39 % sehr nahe. WINTROBE et al. finden bei ihren Patienten 44 % für diesen Bereich und nur in 15 % der Fälle sind mehr als $10.000/mm^3$ gefunden worden.

Tabelle 6: Leukozytenzahlen/mm^3 bei Therapiebeginn von 25 Patienten mit AML (1959-1979)

bis	2.500	= 2	Patienten	=	8 %
2.500 -	5.000	= 1	Patient	=	4 %
5.000 -	10.000	= 7	Patienten	=	28 %
10.000 -	25.000	= 4	Patienten	=	16 %
25.000 -	100.000	= 7	Patienten	=	28 %
>	100.000	= 4	Patienten	=	16 %

c) Thrombozytenzahlen im peripheren Blutbild

Bei den Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie wiesen in Tübingen 88,6 % weniger als 150.000/µl Thrombozyten im peripheren Blutbild auf, bei 74,5 % waren es weniger als 100.000/µl. Unter 10.000 lagen die Werte bei 11,7 % der Patienten.

Tabelle 7: Thrombozytenzahlen/µl bei Therapiebeginn von 145 Patienten mit AML

>	150.000	= 31	Patienten	=	21,4 %
100.000 -	150.000	= 6	Patienten	=	4,1 %
10.000 -	100.000	= 91	Patienten	=	62,8 %
bis	10.000	= 17	Patienten	=	11,7 %

SIMONE kommt in seiner Studie bei 73 % der Patienten auf Werte unter 100.000/µl. WINTROBE et al. finden bei 62 % weniger als 50.000/µl.

Bei der akuten Myelose lag in Tübingen das Resultat nahe bei dem der akuten lymphatischen Leukose. 90,9 % der Kinder hatten weniger als 150.000/µl Thrombozyten.

Tabelle 8: Thrombozytenzahlen/µl bei Therapiebeginn von 22 Patienten mit AML

>150.000	= 2 Patienten	=	9,1 %
100.000 - 150.000	= 5 Patienten	=	22,7 %
10.000 - 100.000	= 14 Patienten	=	63,6 %
bis 10.000	= 1 Patient	=	4,5 %

CHOI und SIMONE finden bei ihren Patienten bei 82 % Werte unter 20.000/µl. Bei WINTROBE et al. haben 83 % mehr als 150.000/µl Thrombozyten.

Die Auswertung für Hämoglobin siehe bei: Klinische Befunde bei Diagnosestellung.

9. Blasten im Differentialblutbild bei Diagnose

Bei 169 Patienten konnte das Differentialblutbild ermittelt werden. Bei 122 Patienten = 72,1 % waren Blasten bzw. pathologische Zellen angegeben.

Die übrigen 47 Patienten = 27,8 % zeigten keine Blasten bzw. atypische Zellen. Bei 36 Patienten lagen die Lymphozyten über 50 %, jedoch ist eine relative Lymphozytose bis zum abgeschlossenen Kleinkindalter physiologisch und nicht pathologisch zu deuten.

Schon die Auswertung des peripheren Blutbildes zeigte, daß nicht in jedem Fall mit einem "typischen" Ergebnis zu rechnen ist. Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin können im Normalbereich liegen - ebenso brauchen im Differentialblutbild keine Blasten zu erscheinen -, dennoch kann aus dem Knochenmarkaustrich eine Leukämie diagnostiziert werden. Das gilt nicht unbedingt für eine chronisch myeloische Leukämie, die bei Kindern ohnehin sehr selten ist. Hier ist der Knochenmarkbefund nach BEGEMANN (1977) bei nicht voll ausgeprägten Krankheitsbildern wenig charakteristisch.

VI. THERAPIE

Die Prognose der Leukämie ohne Chemotherapie ist infaust. Die Dauer der Überlebenszeit ist eng verknüpft mit der Therapie, die zum Einsatz kommt.

Historische Daten der Leukämiechemotherapie
vereinfacht nach LAMPERT (1980a)

1948 FARBER et al. erzielen Remissionen durch den Folsäureantagonisten Aminopterin, bald ersetzt durch Amethopterin (Methotrexat)
1950 Einsatz von Cortison durch PEARSON u.a.
1953 führen BUCHENAL et al. 6-Mercaptopurin ein
1953 Bulsulfan wird bei CML von HADDOW und TIMMIS angewendet
1958 GROSS und LAMBERS setzen Cyclophosphamid klinisch ein
1962 wird die Wirksamkeit des Vincristinsulfat von KARON erprobt
1966 prüfen HOWARD et al. Cytosinarabinosid
1966 setzen Jacquillat et al. Daunomycin ein

Bessere Ergebnisse werden seit 1963 erzielt, seitdem die kombinierte Therapie angewendet wird. Aus einer Studie von FREI et al. geht deutlich hervor, daß bei einer gleichzeitigen Behandlung mit verschiedenen antileukämischen Substanzen die größten Erfolge erzielt werden. So erreichen danach mit Prednison als einzigem Mittel bei akuter lymphatischer Leukämie 57 % eine Remission. Wird Prednison z.B. mit Vincristin kombiniert, liegen die Remissionsraten bei 84 %.

In einer Tabelle von LAMPERT (1980a) ist chronologisch die Behandlung mit der Überlebenszeit bei ALL in Beziehung gesetzt worden. Hier zeigt sich, daß die Überlebenszeit in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat.

	Behandlung	mittlere Überlebenszeit
bis 1948	ohne Therapie	2 - 4 Monate
1948 - 1953	Prednison, 6-Mercaptopurin Folsäureantagonist	6 -12 Monate
1958 - 1962	dazu: Vincristin, Cyclophos.	1 - 2 Jahre
1965	intensive Chemotherapie	2 Jahre

Den Therapieeinsatz und die daraus resultierenden verbesserten Überlebenszeiten über einen Zeitraum von 30 Jahren in der Kinderklinik Tübingen sollen die folgenden Beispiele verdeutlichen.

1. 1950 - 1954

In diesem Zeitraum ist noch keine spezifische Therapie angewendet worden. 11 Patienten der Tübinger Kinderklinik sind einzig mit Bluttransfusionen behandelt worden.

Bei einem Patienten konnte das eventuelle Datum des Todes nicht ermittelt werden - ein Patent ist nicht gestorben. (siehe dazu auch Spontanremissionen).

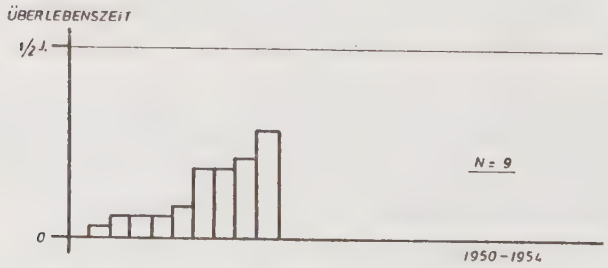


Abb. 9: Überlebenszeit von 9 Patienten mit Leukämie, die ausschließlich mit Bluttransfusionen behandelt wurden (1950 - 1954)

Die durchschnittliche Lebenserwartung - als noch keine Therapie eingesetzt werden konnte - lag nach HARTMANN bei drei Monaten, nach WINKLER et al. und TIVEY bei wenigen Monaten. LAMPERT (1980a) berichtet von 1 1/2 Monaten Überlebenszeit.

2. 1952 - 1955

Sieben Patienten mit einer akuten Leukämie sind ausschließlich mit Bestrahlung behandelt worden. Dabei wurde entweder die Milz oder der ganze Körper bestrahlt. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 5 Monate.

Ein Patient, der an einer chronischen myeloischen Leukämie erkrankt war, überlebte 3 Jahre 10 Monate.

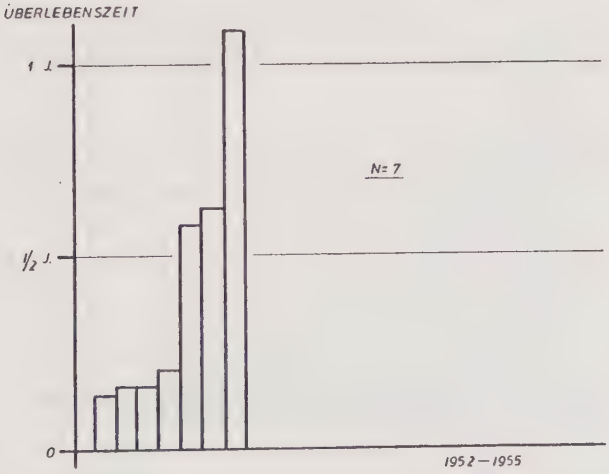


Abb. 10: Überlebenszeit von 7 Patienten mit Leukämie, die allein mit Bestrahlung behandelt wurden (1952 - 1955)

3. 1957 - 1968

Die ersten Remissionen wurden in Tübingen mit dem Einsatz von Prednison erreicht. 21 Kinder sind ausschließlich damit behandelt worden. Bei zwei Kindern konnte 2 x eine Remission erreicht werden. Die Überlebenszeit lag zwischen 1 Woche und 8 Monaten und betrug im Durchschnitt 13 Wochen.

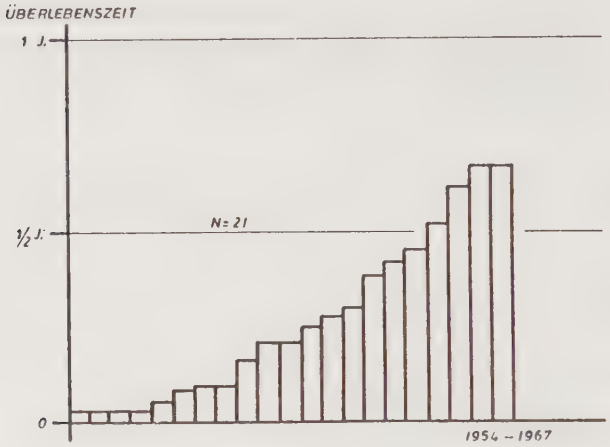


Abb. 11: Überlebenszeit von 21 Patienten mit Leukämie, die ausschließlich mit Prednison behandelt wurden (1954 - 1967)

4. 1957 - 1968

49 Patienten sind während dieser Zeit mit kombinierten Mitteln behandelt worden.

Es sind bei	12	Kindern	1 Remission
bei	15	Kindern	2 Remissionen
bei	2	Kindern	3 Remissionen
bei	3	Kindern	4 Remissionen

erreicht worden.

Zum Einsatz kamen: Prednisolon und 6-Mercaptopurin bzw. Prednisolon, 6-Mercaptopurin und Methotrexat. Die Überlebenszeit lag zwischen 1 Woche und 2 Jahren, 11 1/2 Monate, sie betrug im Durchschnitt 11 Monate, 1 Woche.

Unter dieser Therapie wird nach einer Untersuchung von ZUELZER eine durchschnittliche Lebenserwartung von 13 Monaten erzielt. LAMPERT (1980a) berichtet von 6 Monaten mittlerer Überlebenszeit, darunter sind 2 Langzeitremissionen.

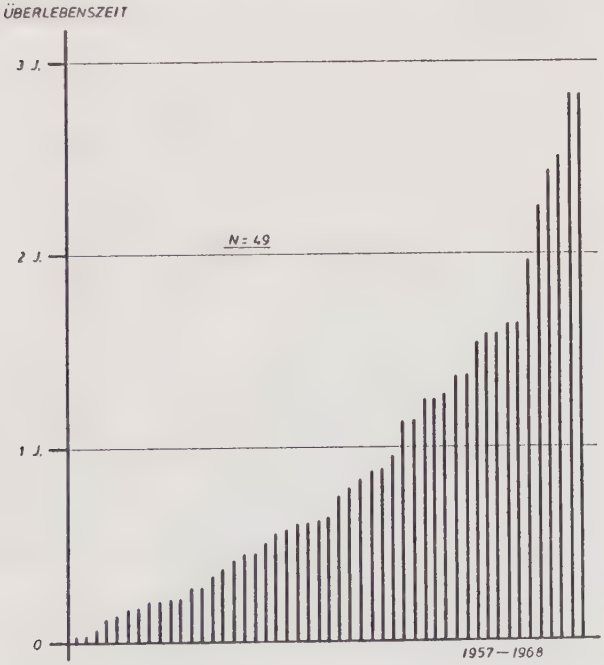


Abb. 12: Überlebenszeit von 49 Patienten mit Leukämie, die mit Prednisolon und 6-Mercaptopurin bzw. Prednisolon, 6-Mercaptopurin und Methotrexat behandelt wurden (1957 - 1968)

5. Pinkel Schema

Eine entscheidende Verbesserung für die Prognose der akuten Leukämien ergab sich aus der kombinierten Anwendung zytochemischer Therapie und der kraniospinalen Bestrahlung, bzw. der Bestrahlung des Kopfes. Die Kombination von intrathekaler Methotrexat-Anwendung und Strahlenbehandlung wurde am ST. Jude's Children Hospital in Memphis erarbeitet. In den Studien von AUR et al (1971, 1972), PINKEL (1971a) und SIMONE (1972) wird der sinnvolle Einsatz einer prophylaktischen Behandlung des Zentralnervensystems dargestellt.

Das von PINKEL und Mitarbeitern (1971b) erarbeitete Therapie-Konzept ist weiter modifiziert worden und umfaßte 3 Phasen:

1. Phase	4-6 Wochen	Vincristin, Prednisolon
2. Phase	1 Woche	Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Cyclophosphamid
3. Phase	3 Jahre	6-Mercaptopurin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Vincristin

außerdem in den ersten Wochen eine kraniospinale Bestrahlung von 2.400 rd

In der Tübinger Kinderklinik sind im Zeitraum November 1970 - 1976 insgesamt 50 Kinder in den oben aufgeführten Therapieplan aufgenommen und danach behandelt worden. Nicht miteinbezogen in diese Ausarbeitung sind Patienten, die nach einer anderen Methode vorbehandelt wurden und nach einem Rezidiv nach dem Pinkel-Schema weitertherapiert wurden.

Von den in dem Diagramm Abb. 13 aufgeführten Kindern litten 7 Patienten an einer akuten myeloischen Leukämie. Der gesamte Zeitraum erstreckt sich von November 1970 bis Juni 1980, die Beobachtung erfolgte also zwischen minimal 3 Jahren 8 Monaten und maximal 9 Jahren 8 Monaten nach Therapiebeginn.

Von allen Patienten blieben 17 = 34 % rezidivfrei. Bis Juni 1980 lebten noch 52 % und mehr als 3 Jahre überlebten 66 %.

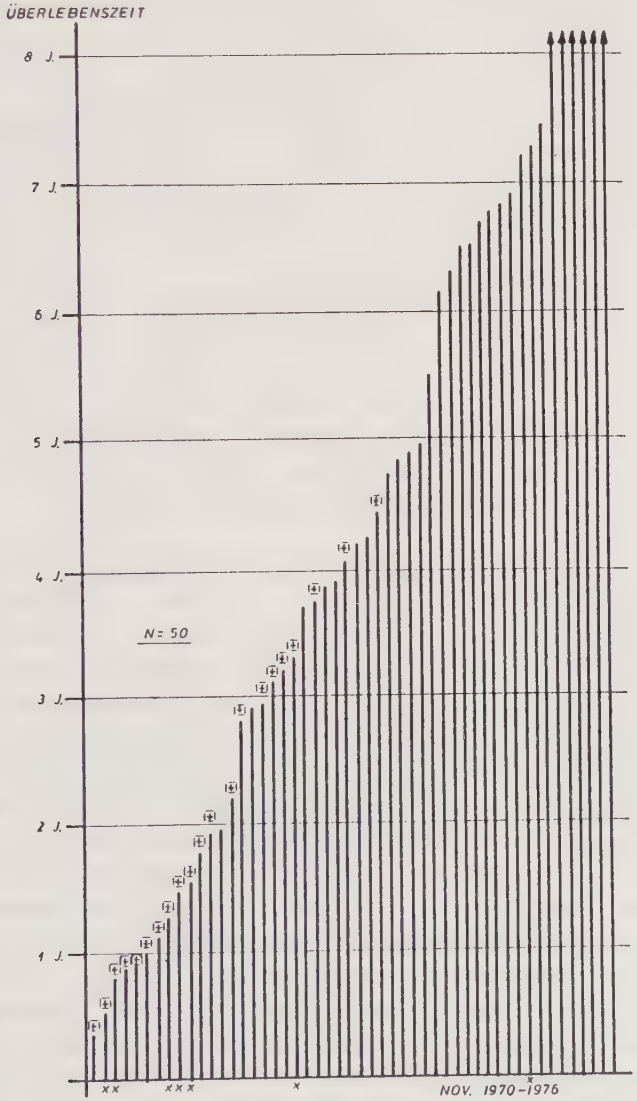


Abb. 13: Überlebenszeit von 50 Patienten mit akuter Leukämie, die nach dem Pinkel-Schema behandelt wurden (1970-1976) x = AML

Die akuten Leukämien, aufgeschlüsselt nach ALL und AML, ergeben folgende Daten:

ALL = 43 Patienten	16 Pat. ohne Rezidiv	= 37 %
	bis Juni 1980 überlebten 25 Pat.:	= 58 %
	mehr als 3 Jahre überlebten:	= 72 %
AML = 7 Patienten	1 Pat. rezidivfrei	= 14,2 %
	1 Pat. überlebte bis Juni 1980:	= 14,2 %
	2 Pat. überlebten mehr als 3 Jahre:	= 28,4 %

Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß Patienten mit einer ALL eine bessere Prognose haben. LAMPERT (1980b) hält die AML für schwerer chemotherapeutisch anzugehen.

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämie-Forschung und -Behandlung im Kindesalter hat eine Studie zur Behandlung der ALL in der Zeit von 1971 - 1974, die an 40 Kinderkliniken der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt wurde, herausgegeben. Danach betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtgruppe mit einer ALL nach 4 Jahren 45 %. Die eigenen Ergebnisse liegen bei 60 %; darin sind auch die prognostisch weniger günstigen Kinder mit einer AML mit einbezogen. Die erweiterte Studie von HENZE et al. - maximal 7 Jahre nach Therapiebeginn, berichtet von einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 40 % und 33 %. Bei PINKEL (1971a) betrug die mittlere Überlebenszeit 35 Monate; nach 5 Jahren waren noch 23 % der Patienten am Leben. Die besten Therapieergebnisse erzielte PINKEL (1976) mit einem anhaltenden Überlebensplateau von etwa 50 % nach 5 Jahren. Nach einer Untersuchung von LAMPERT (1980a) leben nach 4 Jahren noch 45 % der Patienten und nach 8 Jahren noch 44 %.

In Abb. 14 sind noch einmal im Vergleich die Überlebenszeiten der Kinder dargestellt.

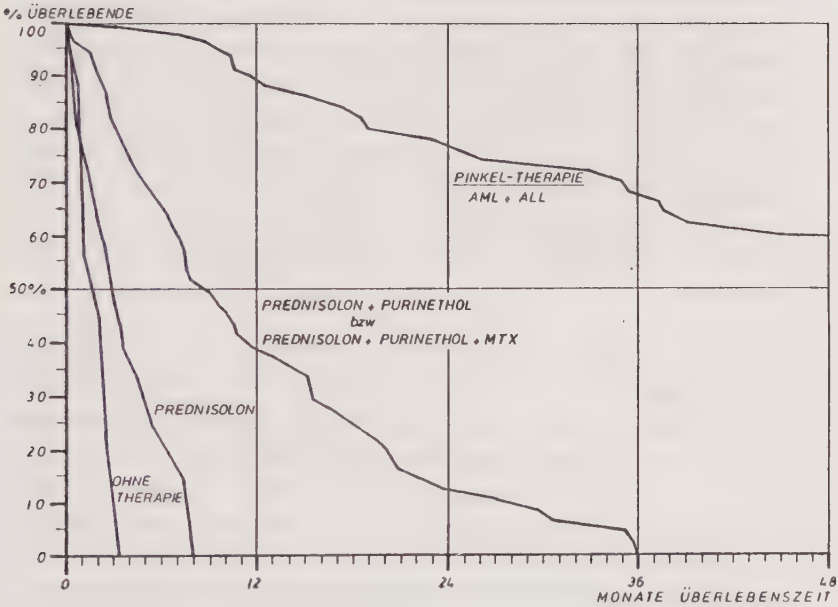


Abb. 14: Überlebenszeit von Patienten mit akuter Leukämie in Abhängigkeit von der Therapie (1950 - 1976) in der Kinderklinik in Tübingen

6. BFM-Protokoll (Berlin-Frankfurt-Münster nach Riehm)

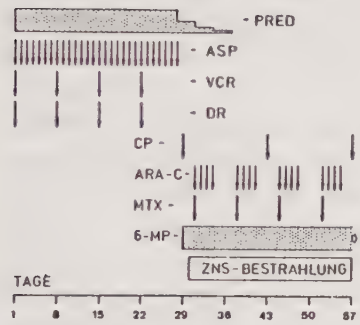
Seit 1976 wird in der Tübinger Kinderklinik die Leukämie (ALL) nach dem BFM-Protokoll therapiert (Riehm et al.). Diese Behandlung ist sehr aggressiv und es kommen während der 8-wöchigen Induktionsphase massiv zytostatische Medikamente zum Einsatz. (Prednisolon, L-Asparaginase, Vincristin, Daunorubicin, Cyclophosphamid, Cytosin Arabinosid, Methotrexat, 6-Mercaptopurin). Gleichzeitig findet eine Bestrahlung des Schädels statt. Die Erhaltungstherapie beginnt mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat, danach folgen mindestens drei Reinduktionen mit Vincristin, Prednison, 6-Mercaptopurin und Methotrexat. Die Dauer der Therapie beträgt heute etwa 21 Monate, früher bei fünf Reinduktionen etwa 36 Monate.

In diese Arbeit sind 26 Kinder mit einer ALL - Diagnose von September 1976 bis Dezember 1979 - einbezogen, und bis einschließlich Juni 1980 ist der weitere Verlauf beobachtet worden. Der Beobachtungszeitraum umfaßt 2 3/4 Jahre bis 1/2 Jahr nach Therapiebeginn. 92,3 % der Patienten leben noch (24 von 26 Patienten), 84,6 % sind Ende Juni 1980 rezidivfrei in Behandlung gewesen. Bei RIEHM selber sind von 73 Patienten nach einem Jahr noch 80 % am Leben, nach sechs Jahren noch 66 %. KLEIHAUER et al. berichten, daß nach dem Riehm-Protokoll eine Rezidivfreiheit von etwa 70 % zu erwarten ist.

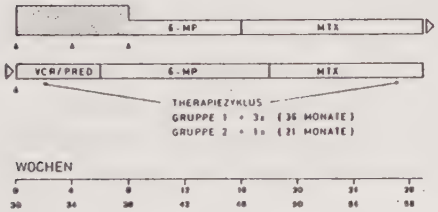
In der Übersicht Seite 61 über die in den 30 Jahren behandelten Leukosen sind im letzten Teil - ab September 1976 - die Überlebenszeiten der nach dem Riehm-Protokoll behandelten Kinder dargestellt.

6 Patienten mit einer AML sind während des gleichen Zeitraums nach dem BFM-Protokoll behandelt worden. Seit 1978 werden Kinder mit einer AML in der Tübinger Kinderklinik nach einem modifizierten Therapieschema behandelt, welches

dem Therapieplan für Patienten mit einer ALL angepaßt wurde. Bis Juni 1980 lebten alle, 5 davon rezidivfrei.



Plan der 8wöchtigen Induktionstherapie. Pfeile bedeuten intravenöse und intrathekale Injektionen. PRED, Prednison, 2,5 mg/kg KG 28 Tage lang in 3 Tagesdosen, Abbau in 3 Etappen à 3 Tage mit 1/2, 1/4 und 1/8 der Anfangsdosis; ASP, L-Asparaginase, 200 E/kg KG i.v. 28 Tage lang, bei Überempfindlichkeit als Infusion; VCR, Vincristin, 0,06 mg/kg KG i.v. x 4, maximale VCR-Einzeldosis 2,5 mg; DR, Daunorubicin, 1,0 mg/kg KG i.v. x 4; CP, Cyclophosphamid, 40 mg/kg KG i.v. x 3; ARA-C, Cytosin Arabinosid, 3,0 mg/kg KG i.v. x 16; MTX, Methotrexat, 0,5 mg/kg KG intrathekal x 4, maximale MTX-Einzeldosis 20 mg; 6-MP, 6-Mercaptopurin, 2,5 mg/kg KG 28 Tage lang in einer Tagesdosis oral. ZNS-Bestrahlung. Gruppe 1 gesamte Neuroaxis 850 rad Herddosis (alle Patienten), Gruppe 2 Schädel 1 800 rad Herddosis (Patienten im 2. Lebensjahr 1 500 rad Herddosis, im 1. Lebensjahr 1 200 rad Herddosis)



ALL-Therapieplan für Patientengruppe 1 und 2; Induktionstherapie durch Punktierung gekennzeichnet (Abb. 2). Bei Gruppe 1 werden insgesamt 5, bei Gruppe 2 3 Therapiezyklen bis zum Behandlungsende durchgeführt. 6-MP, 6-Mercaptopurin, 2,5 mg/kg KG oral 3 Monate lang; MTX, Methotrexat, 2,5 mg/kg KG i.v. alle 14 Tage x 6 bis 7; VCR, Vincristin, 0,06 mg/kg KG i.v. alle 7 Tage x 6, maximale VCR-Einzeldosis 2,0 mg; PRED, Prednison, 2,5 mg/kg KG 28 Tage lang in 2 Tagesdosen oral, Abbau in 3 Etappen à 3 Tage mit 1/2, 1/4 und 1/8 der Anfangsdosis. ▲, Knochenmarkspunktionen

Abb. 15: Therapieplan nach dem BFM-Protokoll (nach Riehm), seit 1976 in der Tübinger Kinderklinik zur Behandlung der akuten Leukämie eingesetzt (Gruppe 1 fünf Reinduktionen, Gruppe 2 drei)

7. Spontanremissionen

Von den in Tübingen behandelten Kindern mit Leukämie ist eventuell bei zwei Patienten eine Spontanremission eingetreten. Die Patienten sind 1951 bzw. 1957 mit der Diagnose Leukämie behandelt worden. Nachfragen bei den Standesämtern ergaben, daß beide Patienten noch leben und verheiratet sind.

Es muß bei den Spontanremissionen die hohe Wahrscheinlichkeit der Fehldiagnosen in Betracht gezogen werden, zumal noch vor einigen Jahren eine größere Unsicherheit in der Diagnostik der Leukämie bestand als heute.

LONG und EGAN berichten von einer spontanen Remission bei einem 7-jährigen Kind mit ALL aus dem Jahre 1977. Jedoch wurde nach 4 1/2 Monaten ein Rezidiv festgestellt.

DIAMOND und LUHBY sprechen in einer Untersuchung von 10 % "Spontanremissionen". SOUTHAM und Mitarbeiter stellten fest, daß Spontanremissionen viel seltener sind (um 1 %).

VII. REZIDIVE

1. Pinkel - Schema ALL

Von den 43 Patienten mit einer ALL, die maximal 9 1/2 Jahre und mindestens 4 Jahre nach Therapiebeginn beobachtet wurden, waren im Juni 1980 noch 16 = 39,2 % rezidivfrei. (Darunter fällt eine Patientin, bei welcher ein Morbus Hodgkin aufgetreten ist.) Das deckt sich in etwa mit den Ergebnissen von LAMPERT (1980a); danach sind bis maximal 8 Jahre nach der Diagnose 37 % in anhaltender Vollremission. FREI (1978) berichtet von 53 % nach 9 Jahren, die in erster kompletter Vollremission leben (nach dem Pinkelschema). In einer Analyse von HENZE et al. sind nach 7,5 Jahren 40 % der Kinder in anhaltender Vollremission.

In Tübingen sind in der ersten Remission 2 Patienten = 4,6 % gestorben. Beide Kinder erkrankten an einer Infektionskrankheit. Ein 7 Monate altes Kind verstarb nach einer Gastroenteritis bzw. an einer Pneumonie. Das andere Kind verstarb im Alter von 19 Monaten ebenfalls an einer Pneumonie.

LAMPERT (1978) berichtet von 7,4 % gestorbenen Kindern in erster Vollremission. In anderen Ergebnissen liegt die Rate bei 16 % (SIMONE et al. 1972). Bei 20,9 % = 9 Patienten trat ein isoliertes Rezidiv im Zentralnervensystem auf. Dieses Ergebnis entspricht nicht den Erwartungen. LAMPERT (1978) kommt mit 10 % in der Studie der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Behandlung zu einem wesentlich günstigeren Resultat. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum ca. 2 Jahre kürzer. So ist BEGEMANN (1977) der Meinung, daß bei 10-40 % als spezielle Komplikation eine Meningosis leucaemica auftritt.

Ein Knochenmarkrezidiv konnte in der Tübinger Kinderklinik bei 11 Kindern = 25,5 % ermittelt werden. (Dazu im Vergleich

bei LAMPERT (1978) 36,3 %.) Ein isoliertes Hodenrezidiv trat in Tübingen bei 14 % der Knaben auf. In der Untersuchung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung gibt LAMPERT (1978) dieses Rezidiv mit 4,6 % an. Nach LAMPERT (1980b) entwickeln etwa 10 % der Knaben mit ALL - besonders bei Langzeitremissionen - ein Rezidiv.

2. BFM-Protokoll:ALL

Die Diagnose einer ALL ist bei 26 Kindern - die für diese Arbeit berücksichtigt wurden - in der Tübinger Kinderklinik von September 1976 bis Dezember 1979 gestellt worden. Der Beobachtungszeitraum beträgt maximal 2 3/4 Jahre und mindestens ein halbes Jahr.

22 von 26 Kindern lebten im Juni 1980 noch rezidivfrei = 84,6 %. Ein Kind ist während der ersten Remission gestorben, bei einem Kind wurde auf Wunsch der Eltern die Therapie eingestellt. Bei einem Kind trat ein Rezidiv im Knochenmark auf = 3,8 % und ein anderes Kind erlitt einen Rückfall im Zentralnervensystem = 3,8 %.

Bemerkenswert ist, daß von 6 Patienten mit der prognostisch ungünstigeren AML im Juni 1980 noch 5 rezidivfrei in Behandlung waren.

VIII. KOMPLIKATIONEN

1. Pinkel-Schema

Von 45 Patienten mit ALL und AML, die nach dem Pinkel-Schema behandelt wurden, traten folgende Komplikationen auf:

Pneumonie	37,7 % (17)	je 2 x Virus-Encephlitis
Bronchitis	28,8 % (13)	erhebliche Adipositas
Varicellen	20,0 % (9)	
Herpes inf.	20,0 % (9)	je 1 x Cytomegalievirusinfekt
cerebr. Krämpf.	13,9 % (6)	psychomot. Retardierung
Zystitis	11,1 % (5)	Röteln
hohes Fieber	11,1 % (5)	Cholostase
Oesophagitis	8,8 % (4)	Pertussis
		Herzinsuff.
je 3 x: Leberschaden		Mumps
Enteritis		Bronchiektasen
Panaritium		Querschnittssyndrom
Facialisparese		Darmperforation

Zu den gefürchteten Komplikationen, die während der Therapie mit Zytostatika aufgrund bleibender Verminderung der Immunabwehr auftreten, gehören nach LAMPERT (1980a) Infektionen - wie Pneumonien - durch Candida albicans, Pneumocystis carinii und durch Zytomegalie-Virus. Aus einer Arbeit von BURGESS und DEGRUCHY geht hervor, daß die Kinder heute an Infektionen sterben, wohingegen früher Blutungen die Haupttodesursache waren. HAGHBIN et al. beschreiben in ihrer Untersuchung bei 10 % der Patienten eine Pneumonie und bei 5 % Varicellen. LAMPERT (1975) berichtet, daß durch Unterdrückung der zellulären Immunität Infektionen durch Viren der Herpesgruppe häufig sind.

2. BFM-Protokoll

Eine Gegenüberstellung der Komplikationen, die während der BFM-Therapie auftraten, zeigt, daß z.B. der prozentuale und auch der absolute Anteil der Pneumonien zurückgegangen ist. Das ist sicher auf die gezieltere prophylaktische antibiotische Therapie zurückzuführen.

Pneumonie	18,7 %	(6)
Herpes zost.	18,7 %	(6)
hohes Fieber	15,6 %	(5)
Leberschäden	12,5 %	(4)
Otitis media	9,3 %	(3)
Bronchitis		(3)
Sepsis		(3)

je 2 x Varicellen
Magen-Darmblg
insulinpfl. Diabetes
Osteoporose

je 1 x akutes Abdomen
Herzinsuff.
starker Durchfall
Panaritium
unklarer Virusinfekt
Perichondritis der Ohrmuschel
Hordeolum am Oberlid
Zystitis

Interessant ist hier auch eine Arbeit, in der sich LOVE und KABOTH mit remissionsbeeinflussenden Faktoren bei der AML beschäftigen. Darin meinen LOVE und KABOTH, daß möglicherweise Patienten nicht zur Remission gelangten, weil sie vorher an komplizierten Infektionen verstarben. Die SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP erreichte in 39 % komplette Remissionen bei Patienten, die keine Infektionen aufwiesen, hingegen lag die Remissionsquote bei der Infektionsgruppe nur bei 14 %. (Siehe dazu auch Rezidive bei der Riehm-Therapie)

3. Übrige Behandlungen

Diese Gruppe umfaßt die in den fünfziger und sechziger Jahren behandelten Patienten. Die kombinierte zytostatische Therapie wurde noch nicht in dem starken Maße eingesetzt, wie das heute geschieht. Die Überlebenszeit war insgesamt viel kürzer. Das erklärt vielleicht, daß schwerwiegende Infektionen - wie Pneumonien, aber auch Bronchitis - nicht den hohen prozentualen Anteil aufweisen wie bei der Therapie nach Pinkel. Es bestätigt auch gleichzeitig, daß neben der Zytostatika-Therapie eine systematische antiinfektiöse Therapie durchgeführt werden sollte.

Pneumonie	22,5 % (18)	je 2 x	Facialisparese
Bronchitis	16,2 % (13)		Bluterbrechen
Varicellen	13,7 % (11)		Zahnabszeß
Weichteilabszeß	10,0 % (8)		
Racheninfekt	10,0 % (8)	je 1 x	Enteritis
Fieber	6,2 % (5)		Tonsillektomie
			Masern
je 4 x	Panaritium		akut. rheumat. Fieber
	Stomatitis		Haematurie
	Keuchhusten		Mumps
	cerebr. Krämpfe		Darmperforation
	Nasenbluten		Nierensteine
	Otitis media		Zystitis
			Appendizitis
je 3 x	Herpesinfektion		Tuberkulose
	Sepsis		Adipositas

4. Zweitmalignome

Bei einem Mädchen mit einer akuten lymphatischen Leukämie trat 6 Jahre nach der Diagnosestellung in anhaltender Vollremission, als Zweiterkrankung 1979 ein Morbus Hodgkin auf. Dieser wurde dem Stadium Ia zugeordnet - histologisch als epithelreiche Form (HAGMANN et al.).

In der Literatur wird seit 1975 - bei Vollremission der Leukämie - von einer Lymphogranulomatose als Folgeerkrankung berichtet (WINGEN et al., GRANT und COLEMANN, LAMPERT und BOOSEN (1977), WOODRUFF et al.). Von einem erhöhten Risiko, an einem malignen Zweittumor zu erkranken, berichten LI und BERG. Nach einem Morbus Hodgkin als Primärtumor als weitere maligne Erkrankung typischerweise eine Leukämie zu entwickeln, wird von FALKSON et al. beschrieben.

Bezüglich der Onkogenese meinen WINGEN et al., daß sich eine transformierte Zelle durch Mutation möglicherweise aus einer normalen Somazelle gebildet hat. Aus der transformierten Zelle entwickelt sich durch eventuelle Auslöser wie Viren, chemische Noxen oder genetische Prädisposition eine Leukämie. Andererseits kann durch Weiterentwicklung der transformierten Zellen durch Strahlen, Viren oder Zytostatika ein Morbus Hodgkin entstehen.

Andere Zweitmalignome traten bei den an der Tübinger Kinderklinik behandelten Kindern mit Leukämie nicht auf.

IX. TODESURSACHEN

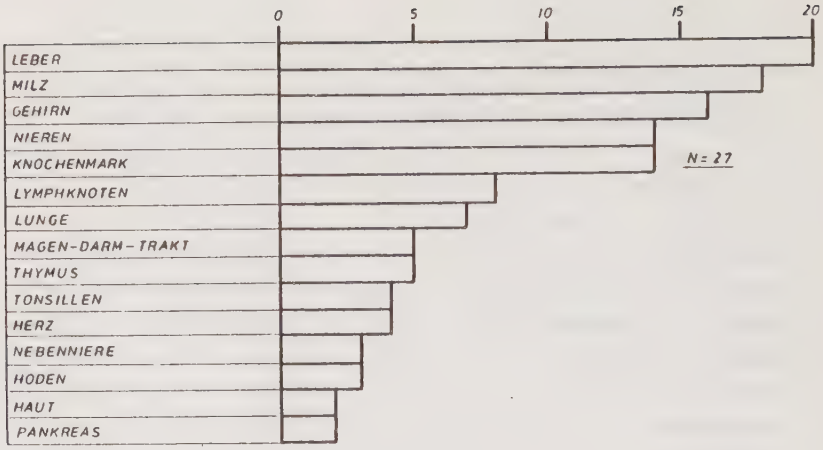
Von den 161 gestorbenen Kindern ist bei 95 Kindern = 59 % die Todesursache angegeben worden.

Herz-Kreislaufversagen	38	=	40 %
Gehirnblutung (cerebr. Krämpfe)	18	=	18,9 %
Blutung im Magen-Darmtrakt	17	=	17,8 %
Pneumonie	9	=	9,4 %
akutes Nierenversagen	4	=	4,2 %
Sepsis	4	=	4,2 %
Lebercoma	2	=	2,1 %
Lungenblutung	2	=	2,1 %
Embolie	1	=	1,1 %

BEGEMANN (1975) berichtet in seiner Untersuchung von 30-50 % Patienten, die an intrakraniellen Blutungen sterben. An 2. Stelle folgen Infektionen. Nach MOIR und BALE ist in 15-20 % eine Massenblutung in Gehirn, Lunge und Gastrointestinaltrakt die Todesursache. BURGESS und DE GRUCHY sehen Infektionen bei 70 % aller Altersgruppen mit akuter Leukämie als Haupttodesursache an. LAMPERT (1980a) meint, daß die tödlichen Blutungen heute seltener werden, da den Kindern jederzeit Thrombozytenkonzentrate bzw. Frischbluttransfusionen verabreicht werden können.

1. Sektionen

Bei 27 Kindern ist eine Sektion durchgeführt worden. Bei zwei Kindern sind keinerlei leukämische Infiltrationen gefunden worden.



je 1 x Mamillen
Ovar
Aorta
Unterkiefer
Bulbus

Abb. 16: Leukämische Organinfiltrationen nach Sektionen bei 27 Kindern mit Leukämie, die in der Tübinger Kinderklinik behandelt wurden.

Nach MOIR und BALE stehen mit 62 % Leberinfiltrate bei den leukämischen Organinfiltrationen an der Spitze. Ihnen folgen mit 60 % das Knochenmark, mit 56 % die Milz, mit 54 % die Nieren und mit 50 % die Lymphknoten. Der Befall der Meningen liegt in dieser Untersuchung bei 47 %. Nach PLÜSS und JOHNSON bestehen residuelle Organinfiltrate bei behandelten Leukämien wie z.B. Niere, Leber, Knochen, Hoden und Zentralnervensystem, die therapeutisch schwer anzugehen sind.

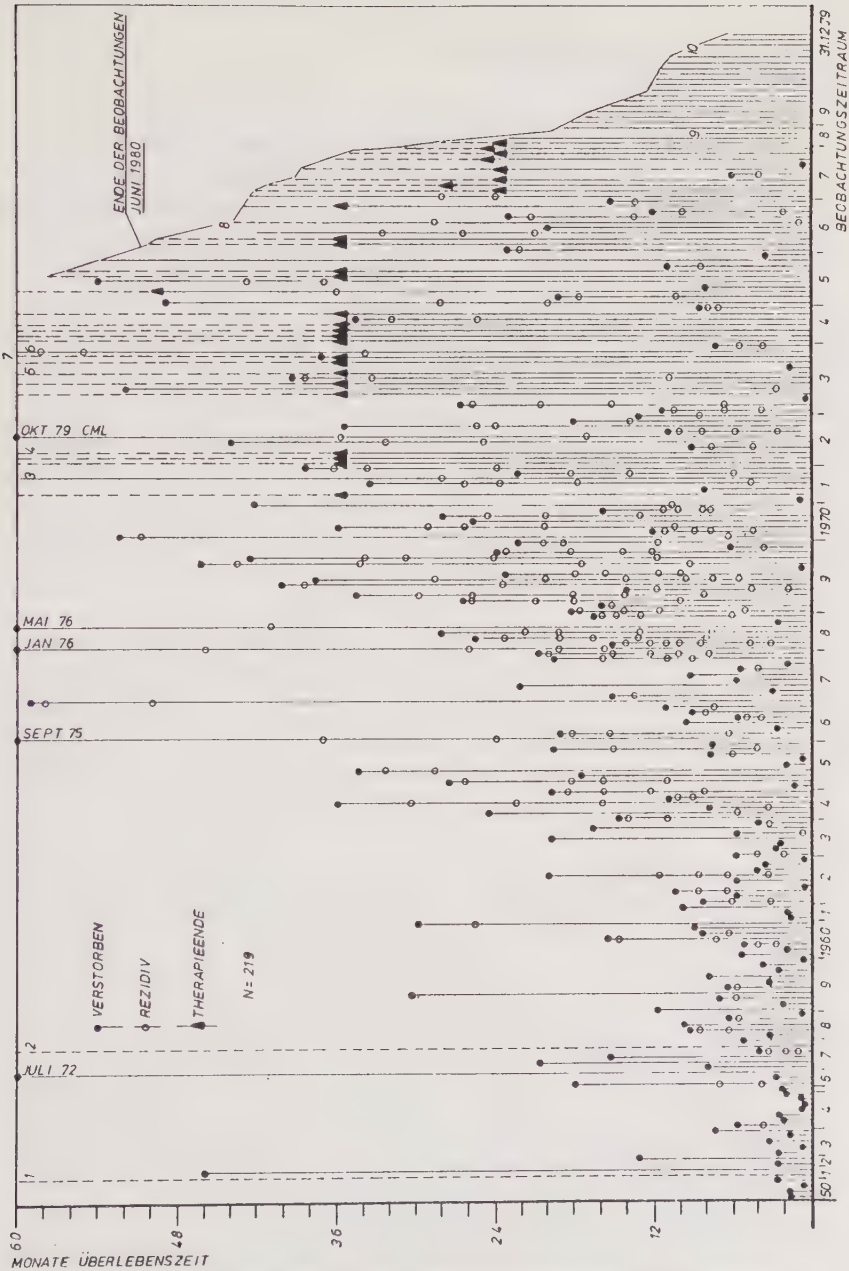


Abb. 17: Übersicht über die an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen behandelten Kinder mit Leukämie. Der Behandlungszeitraum: 1.1.1950 - 30.6.1980 (s. S. 62)

Anmerkungen zu Abbildung 17

1. Patient nicht gestorben, hat 1968 geheiratet.
2. Patient nicht gestorben, hat 1980 geheiratet.
3. Abschlußuntersuchung Ende 1976, bis 1979 in Beobachtung.
4. Patient 3 Jahre rezidivfrei, Juli 1978 Rezidiv.
5. Patient 27 Monate therapiefrei, dann M. Hodgkin.
6. Abschlußuntersuchung März 1980.
7. Weiterbehandlung: Prof. Riehm, Berlin.
8. Knochenmark-Transplantation.
9. Weiterbehandlung in Nürnberg.
10. Therapie abgebrochen.

DISKUSSION

In der Literatur findet man immer wieder Hinweise, daß Krebsneuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten zunehmen. Nicht zuletzt unsere sich rasch durch technische Entwicklung ändernde Umwelt wird oft als Ursache von Entwicklungen bösartiger Krankheiten genannt. Danach hat es den Anschein, als ob Leukämie in hochzivilisierten Ländern am meisten zunimmt. Seit den Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki 1946 ist eine Beziehung zwischen Leukämieentstehung und einer Strahlenexposition bekannt. Bei den Überlebenden stieg die Leukämierate deutlich an, je näher sie sich am Strahlenzentrum befanden, d.h. je höher die Strahlendosis war. Auch gibt es eine Untersuchung in Amerika, die belegt, daß die Leukämiehäufigkeit bei Radiologen 8-10 mal höher ist als bei einer Kontrollgruppe.

Zahlreiche leukämieauslösende Faktoren werden von verschiedenen Autoren genannt, so chemische Noxen wie Benzol, alkylierende Zytostaika, Insektizide; chronisch bakterielle Infektionen; Virusinfektionen (im Tierversuch ist eine Leukämieentwicklung durch Virusinduktion bewiesen); genetische Disposition; ionisierende Strahlen.

In der vorliegenden Untersuchung wird auf einige Aspekte der Leukämieätiologie eingegangen. - Eine Zunahme der Krebsneuerkrankungen im Einzugsgebiet der Tübinger Universitätskinderklinik ist nicht zu verzeichnen. Die Gesamtaufnahmen an der Klinik steigen seit 1950 kontinuierlich mit den Leukämieerkrankungen an. Das Verhältnis zueinander bleibt in etwa gleich. Untersuchungen, die eine Zunahme der Leukämie verzeichnen, beziehen sich zumeist auf die gesamte Bevölkerung und nicht ausschließlich auf Kinder. Die Altspyramide hat sich in den letzten Jahrzehnten jedoch zugunsten der älteren Bevölkerung entwickelt. Die Möglichkeit einer Krebsentstehung in höherem Alter ist jedoch größer als bei Kindern.

Das höhere Alter der Mutter bei Geburt des an Leukämie erkrankten Kindes und die sozial schwächere Stellung der Familie scheinen bei der Leukämieentstehung nach der vorliegenden Untersuchung eine Rolle zu spielen, auch ist die Häufung von onkologischen Erkrankungen innerhalb der Familie geringgradig höher als in der übrigen Bevölkerung. Eine gesicherte Beziehung kann jedoch nicht aufgestellt werden.

Mongolismus bzw. eine genetische Prädisposition als mögliche Leukämieentstehungsursache anzusehen, ist bei nur einem Patienten mit Morbus Down danach in dieser Arbeit nicht anzunehmen. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Zwillings, wenn der andere bereits erkrankt ist, liegt bei 1:5 (Normalbevölkerung 1:1.000). In der vorliegenden Untersuchung ist der jeweilige andere Zwilling nicht erkrankt. An Infektionen traten bei den betreffenden Kindern in 14,1 % bis zu 3 Monate vor Diagnosestellung eine Angina tonsillaris auf. Es liegen jedoch keine Vergleichswerte aus der Literatur vor. Infektionen allgemein können bereits eine Folge der Leukämie sein, bevor diese diagnostiziert wurde.

Die Ursache der Karzinogenese bzw. der Leukämieentwicklung ist im wesentlichen unbekannt. Als Krebsverhütung ist vielleicht nur bei wenigen gesicherten Fällen, z.B. Benzol als chemische Noxe oder bei ionisierenden Strahlen, eine Expositionsprophylaxe möglich.

Die Geschlechterverteilung zeigt auch in dieser Arbeit die erwartete Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Eine Erklärung dafür gibt es bisher nicht. Ebenso unbekannt ist die von einigen Autoren genannte Diagnosehäufung im Frühsommer. Im Monat Mai wurde in der Tübinger Kinderklinik am häufigsten die Diagnose Leukämie gestellt.

Die Heilungschancen für Kinder, die an akuter Leukämie

erkranken, haben in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht. Noch vor 20 Jahren, als mit der Behandlung von kombinierter Chemotherapie bereits Erfolge erzielt wurden, bedeutete die Diagnose Leukämie, daß die kleinen Patienten nur noch wenige Monate zu leben hatten. Von den 49 Patienten, die zwischen 1957 und 1968 in der Tübinger Kinderklinik mit Prednisolon, 6-Mercaptopurin und Methotrexat behandelt wurden, lag die durchschnittliche Überlebenszeit unter einem Jahr. Immerhin zeigen die Remissionen nach den aufgetretenen Rezidiven an, daß es eine Möglichkeit der Lebensverlängerung gibt. Eine Heilung der bösartigen Erkrankung schien damals nicht möglich zu sein.

Heute haben die erkrankten Kinder durchaus eine Chance, wieder gesund zu werden. Die ersten langanhaltenden Remissionen ohne Rezidive wurden in Tübingen mit der Pinkel-Therapie erzielt. 17 von 50 Patienten, die von November 1970 bis 1976 in den Therapieplan aufgenommen wurden, blieben bis Juni 1980 rezidivfrei. Nach allgemeinen Erfahrungen ist die Überlebenszeit einer Heilung gleichzusetzen, wenn 5 Jahre ohne Rückfall überlebt werden.

Das angestrebte Ziel in der Leukämiebehandlung ist nach heutigen Erfahrungen, die erste Remission ohne Rezidiv zu erhalten. Das erfordert einen massiven Einsatz an kombinierter Chemotherapie gerade zu Beginn der Behandlung. Seit 1976 werden in der Tübinger Kinderklinik die erkrankten Kinder nach dem BFM-Protokoll (Berlin-Frankfurt-Münster-Protokoll) nach Riehm behandelt. Diese Therapie ist außerordentlich problemreich, aggressiv und mit vielen Risiken behaftet. Eine Alternative dazu gibt es nach den heutigen Erkenntnissen nicht. Gute Langzeitergebnisse lassen sich mit einfacher und risikoarmer Therapie nicht erreichen. In einer sehr aggressiven 8-wöchigen Anfangsphase werden 8 verschiedene stark wirksame Zytostatika eingesetzt, dazu kommt eine Bestrahlung des Schädels. Anschließend folgen 3 Zyklen mit je 4 Zytostatika. Die

gesamte Behandlung dauert 2 Jahre. 26 Kinder mit einer ALL, die von September 1976 bis Dezember 1979 mit der Therapie behandelt wurden, sind in der vorliegenden Untersuchung bis Juni 1980 einschließlich beobachtet worden. 84,6 % sind bis dahin noch ohne Rückfall am Leben gewesen. Das liegt sogar noch über den Ergebnissen, die allgemein unter dieser Therapie erzielt werden. Eine bleibende Rezidivfreiheit von 65 bis 70 Prozent nach dem BFM-Protokoll nach Riehm wird in den Behandlungszentren der Bundesrepublik erwartet. Diese Behandlung kann nur in einigen Zentren, die nach einem gemeinsamen Therapieplan vorgehen und Erfahrungen austauschen, mit Aussicht auf Erfolg durchgeführt werden. Nur größere Kliniken verfügen über Möglichkeiten, therapiebedingte Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Die Nebenwirkungen und Komplikationen, die unter dieser Therapie entstehen können, sind mannigfaltig und sehr belastend für das Kind und deren Eltern. Angefangen beim Ausfall der Haare - die nach Behandlungsende wieder nachwachsen - sind die Kinder immer wieder psychischen und auch körperlichen Traumen ausgesetzt. Die therapiebedingte vorübergehende Granulozytopenie führt zu erhöhten Gefährdungen durch Infektionen; Schleimhautveränderungen treten in Mund und Magen-Darmtrakt auf. Thrombozytopenie kann zu Blutungen im Gehirn und anderen Organen führen; außerdem tritt eine Anämie und deren Folgen auf.

Die aufgeführten Komplikationen unter der Therapie versucht man möglichst frühzeitig anzugehen. Infektionen versucht man durch prophylaktische Antibiotikagabe zu vermeiden. Unter den Infektionen tritt die Pneumonie am häufigsten auf. War sie noch unter der Pinkel-Therapie mit 37,7 % bei den in Tübingen behandelten Kindern sehr gefürchtet, konnte sie in den letzten Jahren, bei den nach dem BFM-Protokoll therapierten, auf 18,7 % gesenkt werden. Bronchitis trat bei der Pinkel-Therapie in 28,8 % der Patienten auf, beim BFM-

Protokoll in 9,3 %. Die Komplikationen in den fünfziger und sechziger Jahren wiesen bei der Pneumonie (22,5 %) und der Bronchitis (16,2 %) nicht so einen hohen Prozentsatz auf wie bei der Therapie nach Pinkel. Das ist zu verstehen, wenn man bedenkt, daß damals sich noch nicht eine therapiebedingte Verminderung der Immunabwehr einstellte, die Überlebenszeit war damals auch viel kürzer.

Die Erfolge der heutigen Leukämie-Therapie, die bei Kindern bis zu 16 Jahren mit einer ALL besonders vielversprechend sind, dürfen nicht vergessen lassen, daß auch noch Jahre nach Therapieende mit heute noch zum Teil unbekannten Problemen gerechnet werden muß. Das Auftreten von Zweitmalignomen wird sehr häufig diskutiert. Bei einem Kind trat 6 Jahre nach Behandlungsbeginn, in anhaltender Vollremission der Leukämie, ein Morbus Hodgkin als Zweiterkrankung auf. Die Frage, ob eine durch die Therapie hervorgerufene Schwächung der Immunabwehr Ursache sein kann, oder ob diese Immuninsuffizienz eine Folge des Morbus Hodgkin ist, kann nicht beantwortet werden. Dabei ist auch zu bedenken, daß durchaus auch eine Disposition des Kindes zu malignen Erkrankungen bestehen kann.

Ungewiß ist auch die Fertilität der behandelten Kinder und mögliche Fehlbildungen in späteren Generationen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Auswertung von 220 Krankenblättern von Kindern mit Leukämie aus den Jahren 1950 - 1979 ergab, daß 153 Kinder = 69,5 % an einer akuten lymphatischen Leukämie, 58 Kinder = 26,3 % an einer akuten myeloischen Leukämie und 9 Kinder = 4,3 % an einer chronisch myeloischen Leukämie erkrankt waren. Eine Zunahme der Krebsneuerkrankungen in dem betreffenden Zeitraum ist nicht zu verzeichnen, da die Gesamtaufnahmen in etwa im gleichen Verhältnis dazu bleiben. Das Einzugsgebiet beschränkt sich nahezu ausschließlich auf einige Kreise innerhalb Baden-Württembergs und die Kinderklinik steht für etwa 1.000.000 Einwohner als Behandlungszentrum zur Verfügung.

Bei Hinweisen zur Ätiologie ergab sich ein leicht erhöhtes Leukämierisiko für Kinder, deren Mütter bei Geburt über 40 Jahre waren und bei Kindern aus Arbeiterfamilien. Die Häufigkeit onkologischer Erkrankungen innerhalb der Familie ist etwas höher als in der übrigen Bevölkerung. Von einem Zusammenhang zwischen Leukämie und Mongolismus kann bei nur einem Erkrankungsfall nicht gesprochen werden. Von den 5 behandelten Zwillingen ist der jeweils andere Zwilling nicht an Leukämie erkrankt. An Infektionen, die kurz vor Diagnosestellung bei den Kindern auftraten, waren Angina tonsillaris, grippale Infekte, Mumps, Masern, Bauchgrippe und Otitis media in der Reihenfolge am häufigsten aufgeführt.

Hinsichtlich des Geschlechts fand sich, daß Knaben mit 59,6 % überwogen, der Erkrankungsgipfel lag bei Mädchen und Knaben zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr. Für das Jahr 1977 ergab sich ein leicht geringeres Risiko für Erstgeborene, an Leukämie zu erkranken. Der Juni war der häufigste Monat der Diagnosestellung. Zur Aufnahme führten bei der akuten Leukämie nach anamnestischen Angaben vor allem Fieber, Blässe, Müdigkeit, Appetitlosigkeit - als klinische

Befunde waren Anämie, Lymphknotenschwellung, Fieber, Leber- und Milzvergrößerungen, Hämatome und Petechien am häufigsten angegeben. An Organvergrößerungen fand sich bei den akuten Leukämien: Lymphknoten: 73 %, Leber: 67 %, Milz 56 % - Organvergrößerungen nur bei der AML: Lymphknoten: 69 %, Leber: 78 %, Milz 60 %.

Die häufigsten anamnestischen Angaben waren bei chronischer Leukämie: Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infekte, - die klinischen Befunde: Milz- und Lebervergrößerungen, hyperplastische Tonsillen, Lymphknotenvergrößerung, Anämie. Der Zeitraum vom Auftreten des Erstsymptoms bis zur Diagnose lag bis zu 4 Wochen bei 51,2 %, bis zu 12 Wochen bei 32,7 % und länger als 12 Wochen bei 16,2 %. Unter den Fehldiagnosen standen Polyarthritis, Poliomyelitis und grippale Infekte an oberster Stelle, bei den Verdachtsdiagnosen: infektiöse Mononukleose, Polyarthritis, Hepatitis epidemica, Anämie und Morbus Hodgkin. Vom Aufnahmebefund interessierte vor allem das Blutbild. Bei lediglich 35,6 % der Patienten mit ALL lagen die Leukozytenwerte über 10.000/mm^3, bei der AML in 60 % der Fälle. Die Thrombozyten lagen bei der ALL in 78 % unter 150.000/µl, bei der AML bei 90 %. Das Hämoglobin lag bei allen Kindern in 87 % unter 11g%. Blasten im Differentialblutbild fanden sich bei 72,1 % aller Patienten.

Die durchschnittliche Überlebenszeit hinsichtlich der Therapie betrug 1950-1954 bei alleiniger Bluttransfusion 6 Wochen nach Diagnosestellung; 1954-1967 bei Bestrahlung 5 Monate; 1954-1967 bei Prednisonbehandlung 13 Wochen; 1957-1968 bei Prednisolon, 6-Mercaptopurin bzw. Prednisolon, 6-Mercaptopurin und Methotrexat Behandlung 11 Monate und eine Woche. Die nach dem Pinkel-Schema von 1970-1976 behandelten Kinder mit akuten Leukämien hatten in 34 % kein Rezidiv, mehr als 3 Jahre überlebten 66 %. Die weitaus bessere Überlebenszeit ergab sich bei Patienten mit einer ALL. Von den nach dem BFM-Protokoll behandelten Kindern mit ALL von September 1976

bis Dezember 1979 lebten bis Juni 1980 noch 92,3 %. Von den 6 Patienten mit AML lebten noch alle. Fragliche Spontanremissionen sind bei 2 Kindern aus den Jahren 1951 bzw. 1957 zu verzeichnen.

Die Rezidivfreiheit der nach dem Pinkel-Schema behandelten Patienten mit ALL lag im Juni 1980 bei 39,2 %, 2 Patienten starben in der ersten Remission an einer Infektionskrankheit. Ein Knochenmarkrezidiv wurde bei 25,5 % der Kinder ermittelt, ein isoliertes Hodenrezidiv bei 14 %, bei 20,9 % trat ein isoliertes Rezidiv im zentralen Nervensystem auf. 84,6 % der nach dem BFM-Protokoll behandelten Kinder lebten im Juni 1980 noch rezidivfrei. Von den Patienten mit AML lebten noch 5 von 6 rezidivfrei. Damit ist eine Verbesserung der Prognose bei Leukämie im Kindesalter deutlich geworden.

Von den Komplikationen beim Pinkel-Schema lagen die Pneumonien mit 37,7 % an der Spitze, gefolgt von Brochitis mit 38,8 %, Varicellen mit 20 % und Herpes inf. mit 20 %. Demgegenüber ist die Pneumonie bei den nach dem BFM-Protokoll behandelten als Hauptkomplikation mit 18,7 % deutlich zurückgegangen, Herpes zoster trat in 18,7 % auf und hohes Fieber in 15,6 %. Bei den Behandlungen in den fünfziger und sechziger Jahren lag die Pneumonie mit 22,5 % ebenfalls an der Spitze der Komplikationen, danach folgen Bronchitis mit 16,2 %, Varicellen mit 13,7 %. Als Zweimalignom trat bei einem Kind 6 Jahre nach der Diagnosestellung ein Morbus Hodgkin auf.

Bei den Angaben über die Todesursachen steht Herz-Kreislaufversagen an erster Stelle mit 40 %. Danach folgen mit 18,9 % Gehirnblutung und Blutung im Magen-Darmtrakt mit 17,8 %. Bei Sektionen fanden sich leukämische Organinfiltrationen bei 74 % in der Leber, bei 66 % in der Milz, bei 59,3 % im Gehirn und je 52 % in Nieren und Knochenmark.

Literaturverzeichnis:

Aleksandrowicz, J.; Zuroska, A.: Psychological and anthropological analysis of leukemia patients. In: Kissen, D.M.; Leshan, L.L.: Psychosomatic aspects of neoplast. diseases Pitman Med. Publ. Co Ltd. London.

Ambs, E.L.: Leukämie Probleme, Häufigkeit und Vorkommen. Erforschung ätiologischer Faktoren. Med. Welt 17 (1966) 411.

Ambs, E.; Ströder, J. und Ferneding, M.: Biostatische Probleme akuter Leukämie im Kindesalter. Arch. Kinderheilkunde 173 (1965) 149.

Ambs, E.; Jansen, I.: Über die Häufigkeit von Leukämie und verwandten Erkrankungen. Münch.Med.Wschr. 32 (1970) 1449.

Anderson, R.C.: Familial leukemia. Americ. J. Dis. Child. 81 (1951) 313.

Aur, R.J.; Simone, J.; Hustu, H.O. : Central nervous system therapy and combination chemotherepy of childhood lymphocytic leukemia. Blood, 37 (1971) 272.

Aur, R.J.; Simone, J.V.; Hustu, H.O. : A comparative study of central nervous system irradation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. Cancer 29 (1972) 381.

Begemann, H.: Klinische Haematologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1975).

Begemann, H.: Praktische Haematologie (Differentialdiagnose, Therapie, Methodik). G. Thieme Verlag Stuttgart (1977).

Berg, W.J.: The incidence of multiple primary cancers I. Development of further cancers in patients with lymphomas, leukemias and myeloma. J. Nat. Cancer Inst. 38 (1967) 471.

Brandberg, O.: Studien über das klin. Bild der Leukose und der sogenannten leukämoiden Reaktion im Kindesalter. Acta Paediat. 30 (1943) Supp. I.

Buchenal, J.H.; Murphy, ML; Ellison RR, Sykes MP, Tan TC; Leone LA, Karnofsky DA, Craver LF, Dargeon HW, Rhoads CP: Clinical evaluation of a new antimetabolic 6-mercaptopurin, in the treatment of leukemia and allied diseases. Blood 8 (1953) 965.

Bucher, U.: Diagnose der akuten Leukämie. Schweizer Med.Wschr. 103 (1975) 1303.

Burgess, M.A.; De Gruchy, G.C.: Septicamie in acute leukemia. Med. J. Aust. 1 (1969) 1113.

Burkitt, D.: Are children's cancer dependent on climatic factors. Nature 194 (1962) 232.

Choi, S.I.; Simono, J.V.: Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children. Med. Pediatr. Oncol. 2 (1976) 119.

Court-Brown, W.M.; Doll, R.: Leukemia in childhood and young adult life. Brit. Med. J. I. (1961) 981.

Diamond, L.K.; Luhby, L.A.: The pattern of "spontaneous" remission in leukemia in childhood, a review of 26 remissions in 300 cases. Americ. J. Med. 10 (1951) 236.

Doll, R.: The incidence of leukemia and the significance of environmental factors. In: Hayhoe: Lectures on haematology p. 138, Cambridge: Univ. Press (1960).

Epstein, M.A.; Barr, Y.M., Achong, B.G.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma.
Lancet I (1964) 702.

Falkson, H.C., Portugal, M.A., Falkson, G.: Leukemia in Hodgkin's disease.
S. Afr. Med.J. 50 (1976) 1429.

Falletta, J.M.; Kenneth, K.; Starling, A.; Fernbach, O.J.: Leukemia in twins.
Pediatrics 52 (1973) 846.

Farber, S.; Diamond, L.K.; Mercer, R.D.; Sylvester, R.F.; Wolff, J.: Tempory Remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, Aminopterin.
New Engl. J.Med. 238 (1948) 787.

Fasal, E.; Jackson, E.W.; Klauber, M.R.: Birth characteristics and leukemia in childhood.
J.Nat.Cancer Inst. 47 (1971) 501.

Fraumeni, J.F.; Miller, R.W.: Epidemiology of human leukemia Recent observation.
J.Nat.Cancer Inst. 38 (1967) 593.

Fraumeni, jr. J.F.; Manning, M.D.; Mitus, W.J.: Acute childhood leukemia, epidemiol. study by cell type of 1263 cases at the Children's Cancer Research Foundation in Boston 1947-65.
J.Nat.Cancer Inst. 46 (1971) 461.

Frentzel-Beyne, R.: Geomedizinische Aspekte der Krebsursachenforschung. In: Geomedizin in Forschung und Lehre, Reihe: Erdkundliches Wissen, Heft 51, Franz Steiner Verlag, Wiesbaden 1979, Hsg.: Jusatz, H.J..

Frei, E.: Acute lymphoblastic leukemia.
Treatment Cancer 41 (1978) 828.

Frei, E.; Karon, M. Levin, R.H.: The effectives of combinations of antileukemic agents in unduring and maintaining remission in children with acute leukemia.
Blood 26 (1965) 642.

Grant, M.D.; Colemann, M.: Hodgkin disease with ALL.
J.Americ.Med. Ass. 231 (1975) 623.

Gross, R.; Lambers, K.: Erste Erfahrungen in der Behandlung maligner Tumoren mit einem neuen N-Lost-Phosphmidester.
Dtsch.Med.Wschr. 83 (1958) 458.

Gunz, F.W.: Leukemia: Some present - day problems.
Ergebn. Inn. Med. N.F. 14 (1960) 1.

Gunz, F.W.: Leukemia in New Zealand and Australia.
Path. Microbiol. 27 (1964) 697.

Gunz, F.W.: Familial leukemia. A study of 909 families.
Scand.J.Haematol. 15 (1975) 117.

Haddow, A.; Timmis, G.M.: Myleran in chronic myeloid leukemia: chemical constitution and biological action.
Lancet I (1953) 207.

Haghbin, M.; Tan, C.C.; Clarkson, B.D.; Mike, V.; Burchenal,J.H.; Murphy, M.L.: Intensive chemotherapy in children with acute ALL.
Cancer 33 (1974) 1491.

Hagmann, R.; Neef, V.; Treuner, J.; Gärtner, H.-V.; Diezel, P.B.; Münchenberg, C.; Niethammer, D.: Ungewöhnlicher Verlauf eines Morbus Hodgkin in der Remission einer akuten lymphatischen Leukämie.
Monatschr. Kinderheilkunde 129 (1981) 110.

Hartmann, J.R.: Leukemia in childhood: Introduction and etiology.
Cancer 35 (1975) 996.

Hayes, D.M.: The seasonal incidence of acute leukemia. Acontribut to the epidemiology of the disease.
Cancer 14 (1961) 1301.

Hayhoe, F.G.J.: Leukemia: Research and clinical practice.
London: Churchill L.T.D. 1960.

Heath, jr. C.W.; Hasterlik, R.J.: Leukemia among children in a Suburban Community.
Americ. J.Med. 34 (1963) 796.

Henze, G.; Langermann, H.J.; Lampert, F.; Neidhard, M.; Riehm, H.: Die Studie zur Behandlung der ALL 1971-1974. Analyse der prognostischen Bedeutung von Initialbefunden und Therapievariationen.
Klin. Pädiat. 191 (1979) 114.

Hertl, M.: Die Eltern von Kindern mit Krebs und Leukämie.
Deutsches Ärzteblatt 15 (1974) 1101.

Hitzig, W.H.; Rampini, S.: Leukämie bei Zwillingen.
Helv. Paediat. Acta 14 (1959) 67.

Howard, J.P.; Cervik, N.; Murphy, L.M.: Cytosine Arabinoside in acute leukemia in children.
Cancer Chemotherapy Rep. 50 (1966) 287.

Jacquillat, C.M.; Boiron, M.; Weil, M.; Tanzer, J.; Najean, Y.; Bernard, J.: Rubidomycin, a new agent active in the treatment of acute lymphoblastic leukemia.
Lancet 2 (1966) 27.

Karon, M.R.: A preliminary report on vincristine sulfate, a new agent for the treatment of acute leukemia.
Pediatrics 30 (1962) 791.

Kiossoglou, K.A.; Mitus, J.; Dameshek, W.: Chromosomal aberrations in acute leukemia.
Blood 26 (1965) 610.

Kleihauer, E.; Kohne, E.; Niethammer, D.: Haematologie.
Springer Verlag, Berlin 1978.

Knox, G.: Epidemiology of childhood leukemia in Northumberland and Durham.
Brit. J.Prev.Soc. Med. 18 (1964) 17.

Krevit, W.; Good, R.A.: The silmultaneos occurence of leukemia and mongolism.
Americ. Med.J.Dis.Child. 94 (1957) 289.

Lampert, F.: Standartisierte Krebsbekämpfung im Kindesalter.
Med.Klin. 70 (1975) 1474.

Lampert, F.: Ergebnisse der Memphis-Studie ("Pinkel Therapie") bei 659 Kindern mit ALL.
Klin. Paediat. 190 (1978) 57.

Lampert, F.: Krebs im Kindesalter.
Urban und Schwarzenberg, München 1980a

Lampert, F.: Leukämie, In: Paediatrie in Praxis und Klinik in drei Bänden Hsg. Bachmann u.a.
G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1980b
G. Thieme Verlag, Stuttgart.

Lampert, F., Boosen, K.: Morbus Hodgkin in der Remission einer ALL.
Klin. Paediat. 189 (1977) 292.

Landbeck, G.: 10 Jahre Deutsche AG für Leukämie Forschung und Behandlung im Kindesalter e.V.
Bilanz und Ausblick.
Klin. Paediatrie 189 (1977) 1.

Landolt, R.T.: Knochenveränderungen bei kindlichen Leukämien.
Helvet. Paediatr. Acta 1 (1946) 461.

Lee, J.: Seasonal variation in the clinical onset of leukemia in young people.
Brit.Med.J. 1 (1962) 1737.

Levin, D.K.: Cancer rates and risks. Bull. US.Department of Health, Education and Welfare (1974) p.1. 75.

Li, F.P.: Follow up of surviviors of childhood cancer. Cancer 39 (1977) 1776.

Löffler, H.: Diagnostik der Leukämien. Deutsches Ärzteblatt 9 (1974) 603.

Long, K.; Egan, E.: Spontaneous remission in ALL: Case report. J. of the Irish Med.Ass. 8 (1975) 335.

Love, R.R.; Kaboth, W.: Remissionsbeeinflussende Faktoren bei AML. Med. Klin. 72 (1977) 631.

Lusher, J.M.; Ravindranath, Y.: Acute lymphoid leukemia. Pediatric Annales 7 (1978) 466.

Mac Mahon, B.; Newill, B.E.: Birth charakteristics of children dying of malignant neoplasms. J.Nat.Cancer Inst. 28 (1962) 231.

Mac Mahon, B, Lewy, M.A.: Prenatal origin of childhood leukemia: evidence from twins. New Engl. J.Med. 270 (1974) 1082.

Manning, M.D.; Carroll, B.E.: Some epidemiological aspects of leukemia in children. J.Nat.Cancer Inst. 19 (1957) 1087.

Mauer, A.: Leukemias in childhood. Curr. Prob. Cancer 2(2) (1977) 1-47.

Merigan, T.C.; Stevens, D.A.: Viral infections in man associated with acquired immunological deficienay states. Federation Proc. 30 (1971) 1858.

Merit, D.H.; Harris, J.S: Mongolism and acute leukemia. Americ.J.Dis.Child. 92 (1956) 41.

Miller, R.W.: Persons with exceptionally high risk of leukemia.
Cancer Res. 27 (1) (1967) 2420.

Miller, R.W. : Infectious mononucleosis and the empirical risk of cancer.
J.Nat.Cancer Inst. 50 (2) (1973) 315.

Moir, D.H.; Bale, P.M.: Necropsy findings in childhood leukemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification.
Pathology 8 (1976) 247.

Necheles, Th.F.: The acute leukemias.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1979.

Nowell, O.C.; Hungerford, D.A.: A minute chomosome in human granulocytic leukemia.
Science 132 (1960) 1497.

Odom, L.F.: Acute leukemia of childhood.
Rocky Mountain Medical J. 77 (3) (1979) 6A.

Oehme, J.; Kötz, F.: Klinik der Leukemie bei Kindern und Jugendlichen.
Deutsches Ärzteblatt 12 (1972) 1042.

Opitz, H.: Das Leukämieproblem.
Mschr.Kinderheilkunde 102 (1954) 120.

Pearson, O.H.; Eliel, L.P.; Talbot jr. T.R.; Burchenal, J.R.; Petro, A.T.; Poppel, J.W.; Craver, L.F.: Use of ACTH and cortisone in acute leukemia.
Blood 5 (1950) 786.

Pearson, H.A.; Grello, F.W.; Cone, Th.E.: Leukemia in identical twins.
New Engl.J.Med. 286 (1963) 1151.

Pierce, M.I.: The acute leukemias of childhood.
Pediat. Clin. N. Americ. 4 (1957) 497.

Pinkel, D.: Five - year follow-up of "Total Therapy" of childhood lymphocytic leukemias.
Jama 4 (1971) 648.

Pinkel, D.: Treatment of acute leukemia.
Ped.Clin.N.Americ. 23 (1976) 117.

Pinkel, D.; Hernaudez, K.; Borella, L.; Holton, C.; Aur, G.; Samoy, G.; Pratt, C.: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia.
Cancer 27 (1971) 247.

Plüss, H.J.; Johnson, W.W.: Residuelle Organinfiltr. bei behandelten Leukämien im Kindesalter.
Schweizer Med.Wschr. 102 (1972) 1200.

Raab, S.O.; Hoeprien, P.D.; Wintrobe, M.M.; Cartwright, G.E.: The clinical significance of fever in acute leukemia.
Blood 16 (1960) 1609.

Riehm, H., Gadner, H., Welte, K.: Die West-Berliner-Studie zur Behandlung der ALL des Kindes. Erfahrungsbericht nach 6 Jahren.
Klin.Pädiat. 189 (1977) 89.

Schunk, G.J.; Lehman, W.L.: Mongolism and congenital leukemia.
J.Americ.Med.Ass. 155 (1954) 250.

Silvermann, F.N.: The skeletel lesions in leukemia.
Americ.J.Roentgenol. 59 (1948) 819.

Simone, J.V.: "Total therapy studies of acute lymphocytic leukemia in children".
Cancer 30 (1972) 1488.

Simone, J.V.: Prognostic factors in childhood acute lymphocytic leukemia.
Adv.Biosci. 14 (1973) 27.

Simone, J.V., Holland, E.; Johnson, W.: Fatalities during remission of childhood leukemia.
Blood 39 (1972) 759.

Southam, C.M.; Craver, L.F.; Dargeon, H.W.; Burchenal, J.H.: Study of natural history of acute leukemia, with a special reference to duration of disease and occurrence of remission. Cancer (philad.) 9 (1951) 39.

Southwest Oncology Group: Cytarabine for acute leukemia in adult. Arch.Intern.Med. 133 (1974) 251.

Statistisches Jahrbuch für die BRD, Kohlhammer-Verlag, Stuttgart. Hsg. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 1953, 1960, 1967, 1977.

Stark, C.R.; Mantel, N.: Effects of maternal age and birth order or the risk of mongolism and leukemia. J.Nat.Cancer Inst. 37 (1966) 687.

Steinberg, A.G.: The genetics of acute leukemia in children. Cancer 13 (1960) 985.

Stewart, A.: Aetiology of childhood malignancies. Brit.Med.J. (1961) I 452.

Tivey, H.: Prognosis for survival in leukemia of childhood. Pediatrics 10 (1952) 40.

Tough, J.M.; Corth-Brown, W.M.; Baikie, A.G.; Buckton, K.E.; Haruden, D.G.; Jacobs, P.A.; King, M.J.; Mac Bridge, J.A.: Cytogenetic studies in chronic leukemia and acute leukemia associated with mongolism. Lancet I (1961) 411.

Videbaek, A.: Heredity in human leukemia and its relation to cancer. Einar Munksgaard, Copenhagen, 1947.

Wald, N.; Borges, W.H.; Li, C.C.; Turner, J.H.; Harnois, M.C.: Leukemia associated with mongolism. Lancet I (1961) 1228.

Wingen, A.M.; Olischläger, A.; Kleihauer, E.: Morbus Hodgkin als Zweiterkrankung einer ALL. Klin.Pädiat. 191 /1979) 1.

Winkler, K.; Gaedicke, G.; Grosch-Wörner, J.; Marsmann, G.; Landbeck, G.: Zur Behandlung der akuten Leukämie im Kindesalter - Erfahrungsbericht. Klin.Pädiat. 189 (1977) 74.

Wintrobe, M.M.; Lee, G.R.: Clinical Haematology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1967.

Woodruff, R.K.; Lister, T.A.; Brearley, R.L.; Stansfeld, A.G.; Whitehouse, J.M.A.; Malpas, J.S.; Sutcliffe, S.B.; Thompson, E.J.; Aur, R.J.A.: Hodgkin's disease occuring during acute leukemia in remission. Lancet II (1977) 900.

Zuelzer, W.W.: Implications of longterm survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy. Blood 24 (1964) 477.

Lebenslauf

Name:	Ursula Rusche, geb. Böttcher
geboren:	26.7.1946 in Bad Salzuflen
1963	Mittlere Reife am Aufbauzug in Schötmar
1963-1970	Lehre als Apothekenhelferin und anschließende Berufsausübung
1971-1973	Abitur am Staatlichen Institut zur Erlangung der Hochschulreife in Bielefeld
WS 1973/74 bis WS 1975/76	Soziologie- und Biologiestudium in Bielefeld und Bochum
SS 1976	Medizinstudienplatz in Würzburg
SS 1977	ärztliche Vorprüfung in Würzburg
SS 1978	1. ärztliche Prüfung in Tübingen
SS 1981	2. ärztliche Prüfung in Tübingen
Okt. 1981 bis Sept. 1982	Praktisches Jahr in Tübingen
15.4.1983	3. ärztliche Prüfung in Tübingen